

Klinik für Reproduktionsmedizin
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. Heiner Bollwein

Arbeit unter wissenschaftlicher Betreuung von
Dr. Johannes Lüttgenau

**Effekte der Applikation von GnRH bzw. PGF_{2α} in der 5. Woche post partum
auf die Inzidenz zystischer Ovarfollikel bzw. persistierender Corpora lutea
und die Fertilität von Milchkühen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
vorgelegt von

Thomas Kögel

Tierarzt
aus Erbenschwang, Deutschland

genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. med. vet. Heiner Bollwein, Referent
PD Dr. med. vet. Kathrin Herzog, Korreferentin

2015

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis	2
II. Zusammenfassung	4
III. Summary	5
IV. Einleitung	6
V. Literaturübersicht	8
1. Zystische Ovarfollikel	8
1.1 Definition und Inzidenz	8
1.2 Ätiologie	10
1.2.1 Hohe Milchleistung	11
1.2.2 Negative Energiebilanz	12
1.2.3 Insulin-like Growth Factor-1 und Insulin	14
1.2.4 Dystokie und Krankheiten des Uterus	15
1.2.5 Parität	16
1.2.6 Jahreszeit	17
1.2.7 Erhöhte Progesteronspiegel	17
a) Erhöhte Nebennierenfunktion durch Stress	18
b) Luteinisierung der Follikel	18
1.2.8 Fehlen eines Progesteronanstiegs nach LH-Peak	19
1.2.9 Genetik	20
1.3 Auswirkung auf die Fruchtbarkeit	20
1.4 Behandlungs- und Prophylaxemöglichkeiten	22
2. Corpus luteum persistens	24
2.1 Definition und Inzidenz	24

2.2 Ätiologie	25
2.2.1 Milchleistung	25
2.2.2 Body Condition Score	26
2.2.3 Parität	27
2.2.4 Frühzeitige Wiederaufnahme der lutealen Aktivität	28
2.2.5 Erkrankungen des Uterus	29
2.2.6 Niedrigere Östradiolspiegel	30
2.3 Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit	31
VI. Material und Methoden	34
1. Versuchstiere	34
2. Versuchsaufbau	34
3. Manuelle transrektale Palpation und Ultraschographie	36
4. Statistische Analyse	40
VII. Ergebnisse	41
1. Follikelgruppen	41
2. Gelbkörpergruppen	45
VIII. Diskussion	50
1. Follikelgruppen	50
2. Gelbkörpergruppen	54
IX. Literaturverzeichnis	60

II. Zusammenfassung

Effekte der Applikation von GnRH bzw. PGF_{2α} in der 5. Woche post partum auf die Inzidenz zystischer Ovarfollikel bzw. persistierender Corpora lutea und die Fertilität von Milchkühen

Zystische Ovarfollikel (ZOF) und verlängerte Lutealphasen (PLP) aufgrund persistierender Corpora lutea verlängern die Zwischenkalbezeit. Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob eine präventive Gabe von GnRH oder PGF_{2α} in der 5. Woche post partum (p.p.) die Inzidenz von ZOF bzw. PLP verringert und damit die Fertilität verbessert. Dazu wurden 476 Kühe sonographisch am Tag 28-35 p.p. auf das Vorhandensein eines dominanten Follikels (12-25mm) oder funktionellen Corpus luteum (CL; $\geq 20\text{mm}$) überprüft. Kühe mit Follikel erhielten entweder 10 μg GnRH (FB; n=118) oder NaCl (FP; n=119) und Kühe mit CL 0.5mg PGF_{2α} (GB; n=119) oder NaCl (GP; n=120). Die Tiere wurden am Tag 7 und 21 (FB und FP) und Tag 24 (GB und GP) erneut untersucht und ZOF wurden sofort therapiert. Die Inzidenz von ZOF wurde durch GnRH innerhalb von 7 und 21d nach der ersten Untersuchung gesenkt ($p < 0.05$). Dies führte jedoch nicht zu einer Verbesserung der Günstzeit (CCI), des Erstbesamungserfolgs (FSCR) und des Besamungsindex (BI; $p > 0.10$). PGF_{2α} verringerte die Inzidenz von PLP innerhalb von 24d nach der ersten Untersuchung ($p < 0.05$), was sich in einem verbesserten CCI, FSCR und BI widerspiegelte (jeweils $p < 0.05$). Die Ergebnisse zeigen, dass eine Applikation von GnRH oder PGF_{2α} in der 5. Woche p.p. die Inzidenz von ZOF bzw. PLP verringert. Während PGF_{2α} auch zu einer Verbesserung der Fruchtbarkeit führt, wirkt sich GnRH nicht positiv auf die Fertilität aus, sofern Kühe mit ZOF frühzeitig therapiert werden.

Stichworte: zystische Ovarfollikel, verlängerte Lutealphase, Gonadotropin Releasing Hormon, Prostaglandin F_{2α}, Rind

III. Summary

Effects of an early induced ovulation or luteolysis on the incidence of cystic ovarian follicles and persistent corpora lutea as well as on fertility in postpartum dairy cows

Cystic ovarian follicles (COF) and prolonged luteal phases (PLP) due to persistent corpora lutea increase calving intervals. The objective of the study was to investigate if preventive treatments with either GnRH or PGF_{2α} 5 weeks postpartum (p.p.) reduce the incidence of COF and PLP, respectively, and improve fertility. Therefore, 476 cows were examined by ultrasonography for the presence of a dominant follicle (12 to 25 mm) or a functional corpus luteum (CL; ≥ 20 mm) between 28 and 35 d p.p. Cows with a follicle received either 10 μ g GnRH (FT; n=118) or saline (FC; n=119), and those with a CL were treated with 0.5 mg PGF_{2α} (CLT; n=119) or saline (CLC; n=120). Cows were re-examined 7 and 21 d (FT and FC) and 24 d (CLT and CLC) later, and COF was treated immediately after diagnosis in all cows. The incidence of COF decreased ($P < 0.05$) with GnRH by Day 7 and 21 after first examination. However, reduction of COF did not lead ($P > 0.10$) to an improvement of calving-to-conception interval (CCI), first-service conception rate (FSCR) and number of AI per conception. PGF_{2α} declined ($P < 0.05$) the incidence of PLP by Day 24 after first examination, decreased CCI and number of AI per conception, and increased FSCR (each $P < 0.05$). Results indicate that preventive treatments with GnRH or PGF_{2α} 5 weeks p.p. reduce the incidence of COF and PLP, respectively. PGF_{2α} enhances fertility, whereas GnRH has no positive effect on fertility, when cows with COF are treated early after parturition.

Keywords: cystic ovarian follicle, prolonged luteal phase, gonadotropin releasing hormone, prostaglandin F_{2α}, bovine

IV. Einleitung

Das Auftreten der ersten Ovulation nach der Kalbung und die zeitgerechte Luteolyse des ersten Gelbkörpers spielen eine wichtige Rolle für die Reproduktionsleistung von Kühen (Shrestha *et al.* 2004a). Zystische Ovarfollikel (ZOF) und persistierende Corpora lutea, die zu einer verlängerten Lutealphase (PLP) führen, verhindern ein physiologisches Zyklusgeschehen und verlängern die Zwischenkalbezeit (Fourichon *et al.* 2000, Ranasinghe *et al.* 2011). Bei Kühen mit ZOF ist dieser Effekt unter anderem auf eine um etwa 20% geringere Trächtigkeitsrate im Vergleich zu Tieren ohne ZOF zurückzuführen (Groehn & Rajala-Schultz 2000). In einer Meta-Analyse von 70 zwischen 1960 und 1998 durchgeführten Studien wurde bei Kühen mit ZOF eine Verlängerung der Güstzeit um 20 bis 30 Tage festgestellt (Fourichon *et al.* 2000). Kühe mit PLP wurden innerhalb der ersten 100 Tage *post partum* (p.p.) seltener zur Erstbesamung vorgestellt (Shrestha *et al.* 2004b). In mehreren Studien (Royal *et al.* 2000, Shrestha *et al.* 2004b, Hommeida *et al.* 2005, Ranasinghe *et al.* 2011) konnte bei Kühen eine Verlängerung der Rast- und Güstzeit, eine Reduktion des Erstbesamungserfolgs und der Trächtigkeitsrate innerhalb der ersten 100 bzw. 150 Tage p.p., sowie eine Erhöhung des Besamungsindex infolge von PLP beobachtet werden. Das Risiko für Kühe, ZOF oder PLP zu entwickeln, ist dabei vor (ZOF) bzw. nach (PLP) der ersten Ovulation p.p. am grössten (Sakaguchi *et al.* 2006, Ranasinghe *et al.* 2011). Eine prophylaktische Verabreichung von GnRH zwischen Tag 8 und 15 p.p. erbrachte in älteren Studien (Bostedt *et al.* 1980, Leslie *et al.* 1984, Etherington *et al.* 1985) kontroverse Ergebnisse. Es wurden sowohl positive (Bostedt *et al.* 1980, Zaied *et al.* 1980) als auch keine (Nash *et al.* 1980, Leslie *et al.* 1984) und negative (Etherington *et al.* 1985) Auswirkungen auf die Inzidenz von ZOF beobachtet. Studien über eine prophylaktische Behandlung mit GnRH nach dem klinischen Puerperium in der Frühlaktation liegen bislang beim Rind nicht vor. Ebenso kontroverse Ergebnisse ergab die Applikation von PGF_{2α} zwischen Tag 14 und 28 p.p. im Hinblick auf die Fruchtbarkeitskennzahlen in früheren Studien (Young *et al.* 1984, Glanvill & Dobson 1991, Morton *et al.* 1992, Schofield *et al.* 1999). Ohne eine vorherige Selektion auf Kühe mit einem aktiven Corpus luteum (CL) vorzunehmen, berichteten Young *et al.* (1984) und Schofield *et al.* (1999) von einer Verbesserung der Konzeptionsrate durch die Behandlung mit PGF_{2α}, während Glanvill und Dobson (1991) so-

wie Morton *et al.* (1992) keine positiven Auswirkungen auf sämtliche Fruchtbarkeitsparameter feststellen konnten.

Das Ziel der vorliegenden Studie war daher, zu untersuchen, ob sich das Auftreten von ZOF und PLP durch eine Behandlung mit einem GnRH-Analogon bei Vorliegen dominanter Follikel oder eine Induktion der Luteolyse mit PGF_{2α} bei Vorliegen eines CL in der 5. Woche nach der Geburt verhindern und damit die Fertilität der Kühe verbessern lassen.

V. Literaturübersicht

1. Zystische Ovarfollikel

1.1 Definition und Inzidenz

Zystische Ovarfollikel sind definitionsgemäss persistierende dominante Follikel, wobei es unterschiedliche Ansichten zur Grösse und zur Dauer der Persistenz gibt. Traditionell wurden Follikel mit einem Durchmesser ≥ 25 mm, die über einen Zeitraum von mindestens 10 Tagen am Ovar verbleiben, als ZOF angesehen (Beam & Butler 1997, Garverick 1997, Lopez-Gatius *et al.* 2002, Vanholder *et al.* 2006). Diese traditionelle Definition wurde jedoch von verschiedenen Autoren sowohl hinsichtlich der Follikelgrösse als auch ihrer Persistenz nach unten modifiziert, da Graaf'sche Follikel im Normalfall längstens 6 Tage am Ovar verbleiben (Bleach *et al.* 2004) und mit einem Diameter von ca. 13 – 17 mm (Ginther *et al.* 1989, Savio *et al.* 1990, Bleach *et al.* 2004) bzw. 18.2 ± 1.4 mm (Roth *et al.* 2001) ovulieren.

So definierten Carroll *et al.* (1990) ZOF als Follikel ≥ 25 mm, die mindestens 8 Tage am Ovar persistieren, während Grado-Ahuir *et al.* (2011) bereits ab einem Durchmesser von 22 mm von ZOF ausgingen, sofern eine Persistenz von mindestens 10 Tagen vorlag und kein CL vorhanden war. Weitere Autoren betrachteten Follikel mit einem Durchmesser von ≥ 20 mm und einer Persistenz ≥ 7 (Hamilton *et al.* 1995, Calder *et al.* 2001, Vanholder *et al.* 2005a, Probo *et al.* 2011) bzw. ≥ 8 Tage (Jackson *et al.* 2011) als ZOF. Einen noch geringeren Grenzwert der Follikelgrösse von 17 mm wählten Silvia *et al.* (2002) und Hatler *et al.* (2003), die gleichzeitig eine Follikelpersistenz von mindestens 7 Tagen voraussetzten.

Da bei einmaliger Untersuchung nicht die Möglichkeit besteht, eine Follikelpersistenz über einen bestimmten Zeitraum nachzuvollziehen, wurden in solchen Studien die Diametergrenzwerte in der Regel auf 25 mm (Hooijer *et al.* 2001, Hooijer *et al.* 2003, Gundling *et al.* 2009) oder 22 mm (Braw-Tal *et al.* 2009) festgelegt. Dass hierbei möglicherweise kleinere Ovarialzysten übersehen werden, lässt sich aus einer Studie von Kuebar und Jalakas (2002) schliessen. Diese entdeckten an über 50% der untersuchten Schlachtovarien von Rindern, die wegen Unfruchtbarkeit abgegangen

waren, ZOF mit einem Durchmesser < 25 mm, die sich histologisch nicht von Ovarialzysten mit einem Durchmesser ≥ 25 mm unterschieden. Daher wurde in den Studien von Bartolome *et al.* (2005a) und Bartolome *et al.* (2005b) bei einer einmaligen Untersuchung 18 mm als Untergrenze für ZOF angesehen, sofern mehrere Follikel ohne CL in Verbindung mit einem schlaffen Uterus vorhanden waren.

Innerhalb der ZOF unterscheidet man traditionell Follikel-Theka-Zysten (FTZ) von Follikel-Lutein-Zysten (FLZ) (Garverick 1997, Rauch *et al.* 2008). Die FTZ besitzen eine dünne Wand (≤ 3 mm) und produzieren wenig Progesteron (P_4 ; < 1 ng/ml im Plasma). Dagegen ist die Wanddicke bei FLZ dicker (> 3 mm) und luteinisiert, was zu einer höheren P_4 -Produktion führt (≥ 1 ng/ml). Eine weitere Unterteilung von ZOF wurde in einer Studie von Silvia *et al.* (2002) anhand des P_4 -Gehaltes vorgenommen. Dabei galten Zysten mit einem P_4 -Gehalt im Blut zwischen 0.1 und 1 ng/ml als Zwischenform und nur solche mit einem Progesteronwert unter 0.1 ng/ml als typische FTZ.

In einer jüngeren Studie (Braw-Tal *et al.* 2009) wurden ZOF nicht mehr ausschliesslich aufgrund ihrer Wanddicke und Progesteronsekretion unterschieden, sondern zusätzlich histologisch und nach ihrer E_2 -Produktion, wobei zwischen drei Zystentypen differenziert wurde. Bei Typ I Zysten („jungen Zysten“) ähneln die Zellen histologisch noch denen der Graaf'schen Follikel und produzieren viel E_2 , was in der Studie zu einem hohen E_2/P_4 -Quotienten (10.8 ± 2.3) führte. Typ II Zysten besitzen dagegen mehr luteinisiertes Gewebe, was einen hohen P_4 -Gehalt und dadurch einen niedrigen E_2/P_4 (0.07 ± 0.02) bedingte. Typ III Zysten („alte Zysten“) sind histologisch an einer Atrophie der meisten Zellen erkennbar, was sowohl mit niedrigen P_4 - als auch E_2 -Spiegeln einhergeht und in der Studie zu einem E_2/P_4 -Quotienten von (0.91 ± 0.17) führte.

Die Inzidenz von ZOF liegt bei Milchkühen laut Garverick (1997) zwischen 5.6 und 18.8% pro Jahr. Groehn und Rajala-Schultz (2000) fanden eine Laktationsinzidenz zwischen 7.3 und 9.1%. In weiteren Arbeiten waren 16.3% der Kühe innerhalb der ersten 63 Tage p.p. (Lopez-Gatius *et al.* 2002), 27.9% bis zu 7 Monate p.p. (Kim *et al.* 2005), 30.3% innerhalb von 10 Wochen p.p. (Jackson *et al.* 2011) und 34.8% in den ersten 100 Laktationstagen (Carroll *et al.* 1990) betroffen. Carroll *et al.* (1990) begründeten die von ihnen beobachtete hohe ZOF-Inzidenz damit, dass in Studien mit geringerer Inzidenz solche ZOF oft unentdeckt bleiben, die sich früh spontan

zurückbilden. Auch in ihrer Studie wurde bei 50% der Kühe, bei denen bis zum Tag 45 p.p. ZOF diagnostiziert wurde, am Tag 60 p.p. ein Gelbkörper gefunden. Ein weiterer Grund für das unterschiedlich häufige Auftreten von ZOF dürfte in den unterschiedlichen Definitionen für ZOF liegen.

Follikel-Theka-Zysten kamen in den meisten Studien häufiger vor als FLZ. Carroll *et al.* (1990) entdeckten eine Verteilung von 58 zu 42% zugunsten der FTZ. Neuere Studien ermittelten sogar Verteilungsraten von 73 zu 27% (Bartolome *et al.* 2005b), 78 zu 22% (Rauch *et al.* 2008) und 85 zu 15% (Gundling *et al.* 2009).

Zystische Ovarfollikel treten am häufigsten vor der 1. Ovulation auf (Beam & Butler 1997, Garverick 1997, Sakaguchi *et al.* 2006). Laut Sakaguchi *et al.* (2006) entwickelten sich in ihren Untersuchungen 80% der Ovarialzysten vor der 1. Ovulation und 20% vor der 2. Ovulation. Beam und Butler (1997) fanden ein ähnliches Verteilungsmuster (87.5 vs. 12.5%). In einer weiteren Studie wurden nach der 2. Ovulation keine Follikel-bedingten Abnormitäten mehr entdeckt (Roth *et al.* 2012), wobei nicht ersichtlich wurde, wieviele der 29% vorher entdeckten Abnormitäten FTZ waren. In einer Studie von Lopez-Gatius *et al.* (2002) entwickelten 13.1% der Kühe vor dem 49. Tag p.p. zystische Ovarfollikel und nur noch 3.2% bis 63 Tage nach der Abkalbung.

1.2 Ätiologie

Zystische Ovarfollikel rufen einen anovulatorischen Zustand hervor, bei welchem ein hoher E₂-Spiegel nicht zu einem LH-Peak führt und damit eine neue Ovulation ausbleibt (Hamilton *et al.* 1995, Guemen *et al.* 2002, Silvia *et al.* 2002, Hatler *et al.* 2003). Da laut Zaied *et al.* (1980) exogene GnRH-Gaben zu einem LH-Peak wie bei gesunden Tieren führen (Zaied *et al.* 1980), schlussfolgern die Autoren, dass eine Störung des hormonellen Signals des Ovars an den Hypothalamus zur Sekretion von GnRH vorliegen muss. Dieser Zustand scheint auch schon vor der Entstehung von ZOF vorhanden zu sein, da präovulatorische Follikel weniger E₂ produzieren als solche, die später zu ZOF werden (Hamilton *et al.* 1995, Guemen *et al.* 2002, Vanholder *et al.* 2006). Einige Tage vor dem Erreichen der ovulatorischen Grösse des Follikels sind zwar erhöhte LH-Werte messbar (Hamilton *et al.* 1995), jedoch resultiert daraus

kein LH-Peak, der für eine Ovulation ausreichend wäre. Der Grund dafür ist noch nicht vollständig geklärt, es werden jedoch einige Risikofaktoren diskutiert.

1.2.1 Hohe Milchleistung

Seit Jahrzehnten wird in der Zucht hauptsächlich Wert auf eine hohe Milchleistung gelegt. Die Fruchtbarkeit hat sich im selben Zeitraum stetig verschlechtert (Royal *et al.* 2000, Lopez-Gatius 2003). Es gibt kontroverse Meinungen darüber, ob und inwiefern eine hohe Milchleistung die Inzidenz von ZOF beeinflusst. In einer Studie von Lopez-Gatius *et al.* (2002) zeigten Kühe mit höherer Milchleistung vermehrt ZOF, wobei die Autoren eine 1.05 mal höhere Wahrscheinlichkeit pro zusätzlich produziertem Liter Milch berechnen konnten. In einer weiteren Studie (Gundling *et al.* 2009) teilten die Autoren die Kühe nach ihrer Milchleistung bei der ersten Messung während der Laktation in zwei Gruppen mit ≥ 40 kg und < 40 kg Milch ein. Dabei produzierten mit 36.9% signifikant mehr ZOF-Tiere über 40 kg Milch als Kontrolltiere ohne ZOF (16.1%). Auch Heuer *et al.* (1999) entdeckten einen positiven Zusammenhang zwischen hoher Milchleistung im ersten Probemelken und der Inzidenz von ZOF. Schliesslich hatten ZOF-Kühe in einer gross angelegten Feldstudie in den Niederlanden einen um 2.7 kg höheren Milchpeak (34.9 vs. 32.2 kg; $p \leq 0.01$) und auch einen um 129 g / Tag höheren Milchfett- und einen um 94 g / Tag höheren Milchproteingehalt als Kontrolltiere (Hooijer *et al.* 2003). In einer weiteren Studie derselben Arbeitsgruppe produzierten Kühe mit ZOF in der 1., 2. und ≥ 3 . Laktation 7.7, 7.8 und 5.2% mehr Milch als Tiere ohne ZOF (Hooijer *et al.* 2001). Sakaguchi *et al.* (2006) differenzierten in ihrer Studie zusätzlich zwischen typischen Ovarialzysten (follicular cyst) und sogenannten zystischen Follikeln (cystic follicle), die ebenfalls einen Durchmesser von 2.5 cm erreichten, allerdings nicht mindestens 10 Tage persistierten, sondern entweder atresierten oder ovulierten. Die Kühe mit Ovarialzysten produzierten dabei mit 11693 kg signifikant mehr Milch als Kühe mit zystischen Follikeln (9241 kg).

Entgegen den bisher genannten Arbeiten, produzierten die ZOF-Kühe in einer Studie von Carroll *et al.* (1990) beinahe dieselbe Menge Milch wie die Kontrolltiere (39.0 ± 1.0 vs. 38.8 ± 0.7 kg). Auch bei Nanda *et al.* (1989) konnten keine Unterschiede zwischen ZOF- und Kontrollkühen beobachtet werden, wobei die Kühe mit ZOF einen kürzeren Milchpeak hatten (3.2 vs. 5.6 Wochen). In der letztgenannten Studie vermuteten die Autoren, dass einige frischlaktierende Kühe mit Umweltveränderungen

(z.B. Futterwechsel oder Wechsel in fremde Kuhgruppen) schlechter umgehen können als andere, was bei den empfindlicheren Tieren einen früheren Milchleistungsabfall und ZOF zur Folge habe.

1.2.2 Negative Energiebilanz (NEB)

Neben der Milchleistung scheint auch die NEB nach der Abkalbung einen Einfluss auf die Inzidenz von ZOF zu haben. In der Literatur wird das Ausmass der NEB dabei auf unterschiedliche Weise bestimmt. Die üblichste ist das Abschätzen der Fettreserven über ein Scoring System (Body Condition Score; BCS) mit einer Skala von 1 (abgemagert) bis 5 (verfettet) (Edmonson *et al.* 1989) oder über die Messung der Rückenfettdicke (Klawuhn & Staufenbiel 1997). Bei wiederholten Bestimmungen dieser Messparameter kann der Verlust an Körpermasse und dadurch das Ausmass der NEB erfasst werden. Weiterhin sprechen u.a. ein Fett-Eiweiss-Quotient von > 1.5 (Heuer *et al.* 1999) und eine Plasmakonzentration von mindestens 0.4 mmol/l an freien bzw. nicht veresterten Fettsäuren (non esterified fatty acids; NEFA) (Jackson *et al.* 2011) für eine NEB. Eine hohe NEFA-Konzentration wirkt zusätzlich zytotoxisch auf follikuläre Theka- und Granulosazellen (Vanholder *et al.* 2005b) und beeinflusste in einer Studie an Ratten die Glucose-bedingte Ausschüttung von Insulin aus dem Pankreas negativ (Mason *et al.* 1999).

Zwischen 2 Wochen *ante partum* (a.p.) und 4 Wochen p.p. verloren 60% der ZOF-Kühe, aber nur 20% der Tiere ohne ZOF mehr als 0.75 BCS-Punkte (Zulu *et al.* 2002). Da die Tierzahl in der genannten Studie sehr gering war (5 Kühe mit ZOF, 10 Kontrollkühe), war der Unterschied allerdings nicht signifikant. Eine weitere Studie (Kim *et al.* 2005) ergab ein 2.56-fach höheres Risiko nach der achten Woche p.p. an ZOF zu erkranken, wenn eine Kuh innerhalb der Zeitspanne von der Geburt bis zur achten Woche p.p. mindestens einen BCS-Punkt verlor. Ausserdem tendierten die Tiere mit ZOF vor der Kalbung zu einem höheren BCS-Wert, während der BCS bei ZOF- und gesunden Kühen 4 Wochen p.p. wieder angeglichen war. In einer Studie von Lopez-Gatius *et al.* (2002) hatte ein vermehrter Verlust an BCS zwischen den Tagen 0 und 30 p.p. zwar keinen Einfluss auf die Inzidenz von ZOF, jedoch erhöhte eine Zunahme im BCS zwischen Tag 60 a.p. und der Geburt die Wahrscheinlichkeit für ein frühes Auftreten von ZOF (Tag 43 – 49 p.p.) um das 8.43-fache und für ein spätes Auftreten (Tag 57 – 63 p.p.) um das 4.30-fache. Moesenfechtel *et al.* (2002) berichteten von einem erhöhten Risiko für ZOF bei Kühen, die vor und nach der

Kalbung mehr Rückenfett aufwiesen. Dabei waren 42% der Tiere, die vor der Kalbung eine Rückenfettdicke von mindestens 41 mm hatten, und 39% der Tiere, die ca. 6 Wochen p.p. mindestens 33 mm Rückenfettdicke aufwiesen, betroffen. Kühe mit einem grossen Verlust an Rückenfettdicke zwischen 0 und 3 Monaten p.p. erkrankten häufiger an ZOF (Gossen *et al.* 2006). Auch die NEFA-Werte waren in den Zeiträumen von 0 bis 3 und 4 bis 7 Wochen p.p. bei den ZOF-Kühen im Vergleich zu Kühen ohne ZOF signifikant erhöht (461.0 vs. 290.8 $\mu\text{Eq/l}$ und 274.0 vs. 134.9 $\mu\text{Eq/l}$). Das Produkt aus NEFA und Blutharnstoff führte bei erhöhten Werten (> 6) eine und drei Wochen p.p. zu einer Risikoerhöhung für ZOF um das 2.0- bzw. 2.1-fache (Jackson *et al.* 2011). Auch ein Fett-Eiweiss-Quotient > 1.5 zog ein vermehrtes Auftreten von ZOF nach sich (Heuer *et al.* 1999). Schliesslich entdeckten Beam und Butler (1997), dass Kühe mit ZOF einen späteren Tiefpunkt der Energiebilanz hatten als Kontrolltiere. Sie vermuteten daher, dass nicht die Tiefe des Energiedefizits, sondern dessen zeitliche Ausdehnung positiv mit dem Vorkommen von ZOF korreliert sei.

Im Gegensatz zu den genannten Studien war der BCS bei Gundling *et al.* (2009) zum Zeitpunkt der Kalbung bei Kühen mit ZOF geringer als bei den Kontrolltieren. Während 63.8% der Kühe ohne ZOF einen gewünschten BCS zwischen 3.25 und 3.75 hatten, waren 54.6% der Zystenkühe bei der Kalbung unterkonditioniert ($\text{BCS} \leq 3$). Hinsichtlich der Heilungs- und Trächtigkeitsrate waren nachfolgend jedoch solche Kühe im Nachteil, die bei der Kalbung bzw. beim Behandlungsbeginn überkonditioniert ($\text{BCS} > 3.5$ bzw. > 3.25) waren. In einer weiteren Studie von Probo *et al.* (2011) unterschied sich der BCS während der ersten 7 Wochen p.p. nicht zwischen Kühen mit ($n=6$) und ohne ($n=6$) ZOF, wobei nur Kühe ohne Puerperalstörungen mit identischen BCS-Ausgangswerten (3.75) in die Studie aufgenommen wurden. Die ZOF-Kühe wiesen ausserdem keine erhöhten NEFA-Konzentrationen im Plasma zwischen den Wochen 7 und 15 p.p. auf und zeigten im Vergleich zu den gesunden Tieren sogar einen signifikant geringeren NEFA-Spiegel in der Woche 16 p.p. (145.2 vs. 270.5 $\mu\text{Eq/l}$). Da die NEFA-Konzentration erst ab der 7. Woche p.p. bestimmt wurde, konnte daraus nur geschlussfolgert werden, dass erhöhte Werte nicht für die Aufrechterhaltung von ZOF verantwortlich zu sein scheinen. Bei Vanholder *et al.* (2005a) konnte innerhalb von 20 Tagen p.p. ebenfalls kein Unterschied in der Plasma-NEFA-Konzentration zwischen zyklischen ($n=22$) und ZOF-Tieren ($n=8$) festgestellt werden. Ausserdem zeigten ZOF-Kühe keinen Fett-Eiweiss-Quotient

> 1.5 (Hooijer *et al.* 2003, Gundling *et al.* 2009). Hooijer *et al.* (2003) erklärten sich diesen Widerspruch zu der bereits genannten Studie von Heuer *et al.* (1999) durch das unterschiedliche Studiendesign. Es wurden in der neueren Studie keine Laktationen mit ZOF berücksichtigt, die vor Tag 30 entstanden, und ausserdem differierte der Abstand zwischen der Kalbung und den Milchmessungen bei den Studienkühen betriebsbedingt zwischen 3 und 6 Wochen.

1.2.3 Insulin-like Growth Factor-1 und Insulin

Die Konzentration an Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) im Plasma ist abhängig von der Nährstoffaufnahme, dem BCS (Butler & LeRoith 2001) und der Rasse (Roberts *et al.* 2005), während der Insulinspiegel mit dem Blutglucosespiegel korreliert (Beam & Butler 1997). Daher können beide Werte für die Einschätzung der metabolischen Situation bzw. des Ausmasses der negativen Energiebilanz herangezogen werden (Butler 2000). Ausserdem wird ihnen ein Einfluss auf das Follikelwachstum zugesprochen. Während IGF-1 das frühe Wachstum der dominanten Follikel beeinflusst, ist Insulin an der finalen Follikelausreifung und der Ovulation beteiligt (Kawashima *et al.* 2007).

Die IGF-1-Konzentration im Plasma stieg innerhalb der zweiten Woche p.p. bei den ZOF-Kühen tendenziell weniger schnell an als bei den normal zyklischen Tieren (Zulu *et al.* 2002). Auch Beam & Butler (1997) entdeckten bei Kühen, deren Ovulation verzögert war und bei denen der erste dominante Follikel entweder atresierte (n=19) oder sich zu einem ZOF entwickelte (n=8), in den ersten 2 Wochen p.p. einen niedrigeren Plasmaspiegel an IGF-1. In einer weiteren Studie wurde die Flüssigkeit von ZOF mit der von Graaf'schen Follikeln verglichen (Braw-Tal *et al.* 2009). Der ZOF-Inhalt enthielt dabei eine signifikant geringere Konzentration an IGF-1 als der von präovulatorischen Follikeln. Einen geringeren IGF-1-Spiegel wies sowohl der Inhalt von spontanen als auch medikamentell induzierten ZOF auf (Ortega *et al.* 2008). Die niedrigeren Werte kamen unter anderem durch eine geringere Produktion von IGF-1 in der Follikelwand zustande. In derselben Untersuchung (Ortega *et al.* 2008) wurde jedoch kein Unterschied in der IGF-1-Konzentration im Plasma nachgewiesen.

Im Gegensatz dazu waren die Plasmaspiegel an IGF-1 zwischen 5 und 8 Wochen p.p. bei den ZOF-Kühen höher (Zulu *et al.* 2002). Da die IGF-1-Produktion in der Leber negativ mit der Serumkonzentration an NEFA korrelierte, welche bei den ZOF-

Kühen während der gesamten Messzeit (8 Wochen p.p.) signifikant erhöht war, wurde vermutet, dass die vermehrte IGF-1-Produktion unter anderem auch in den bereits vorhandenen ZOF stattfindet. Auch in einer weiteren Studie (Probo *et al.* 2011) wurden signifikant erhöhte IGF-1-Spiegel im Blut bei ZOF-Tieren nach 8, 10, 11 und 16 Wochen p.p. gefunden. Daraus wurde abgeleitet, dass IGF-1 nicht nur bei der Entstehung, sondern auch bei der Aufrechterhaltung von ZOF eine Rolle spielt.

Kühe mit ZOF reagierten auf eine Glucose-Infusion mit einer verminderten Insulinausschüttung (sowohl Insulingesamtmenge als auch -peak). Dieses Phänomen könnte eine Rolle in der Pathogenese von ZOF spielen (Opsomer *et al.* 1999). Diese These stützen auch die Erkenntnisse von Kawashima *et al.* (2007), in deren Studie die Blutinsulinspiegel von früh ovulierenden Kühen zwischen 3 Wochen a.p. und 4 Wochen p.p. kaum Unterschiede zu anovulatorischen Kühen aufwiesen, jedoch zusammen mit dem E₂-Spiegel kurz vor der Ovulation tendenziell stärker anstiegen als die der nicht ovulierenden Tiere. In einer weiteren Studie wurden bei Kühen eine Woche vor der Entstehung von ZOF ebenfalls erniedrigte Insulinspiegel im Blut entdeckt (Vanholder *et al.* 2005a). Im Gegensatz dazu zeigten Kühe, die früher ovulierten, in der ersten Woche p.p. tendenziell höhere Blutinsulinspiegel als solche mit verspäteter Ovulation (Beam & Butler 1997). In der Zystenflüssigkeit selbst wurde ein 100-fach niedrigerer Insulinspiegel im Vergleich zu Graaf'schen Follikeln entdeckt (Braw-Tal *et al.* 2009). Auch in einer Studie von Roth *et al.* (2012) ergab sich ein numerischer Unterschied hinsichtlich des Insulingehaltes in der Flüssigkeit von ZOF und sprungreifen Follikeln (57 vs. 177 pg/ml), welcher jedoch nicht signifikant war.

1.2.4 Dystokie und Krankheiten des Uterus

Kühe mit einer Metritis (meist infolge einer Dystokie) haben auf Grund der erhöhten Endotoxinbelastung, die sogar in der Follikelflüssigkeit nachweisbar ist, kleinere Follikel, die weniger E₂ produzieren (Sheldon *et al.* 2009). Dies führt zu einer verspäteten bzw. ausbleibenden Ovulation, wobei der anovulatorische Zustand oftmals in der Formation von ZOF oder einer Follikelatresie resultiert (Sakaguchi *et al.* 2006).

Die Unterdrückung der Ovulation durch Endotoxine konnte auch in einer Studie von Peter *et al.* (1989) beobachtet werden, in der Jungrinder mit E. coli-Lipopolysaccharid (LPS) intrauterin behandelt wurden. Durch die Endotoxingabe stieg der Cortisolspiegel an und ein präovulatorischer LH-Peak blieb aus. Alle mit LPS behandelten Tiere zeigten danach ZOF mit einer Follikelpersistenz von 7 – 21 Tagen, während

alle Kontrolltiere ovulierten. Kim *et al.* (2005) fanden heraus, dass 2.43 mal mehr Kühe mit Endometritis an ZOF erkrankten als Kühe mit normalem Puerperalverlauf. Auch in einer anderen Studie (Bosu & Peter 1987) ergab sich ein positiver Zusammenhang zwischen Endometritis und ZOF, da alle Kühe vor der Entwicklung von ZOF Bakterienwachstum in Uterusausstrichen zeigten, wobei 88.9% der ZOF-Tiere einen hochgradigen bakteriellen Befund aufwiesen. Dagegen war bei 59.5% der Kühe, die nicht an ZOF erkrankten, kein positiver bakterieller Befund nachweisbar. Kühen mit einer Endometritis zeigten ausserdem erhöhte Werte an Cortisol und $\text{PGF}_{2\alpha}$, die möglicherweise eine Steigerung der Zysteninzidenz begünstigten. Kühen mit einem abnormalen Puerperium (43 - 49 Tage p.p.), unter Einschluss von Zwillungsgeburten, Retentio secundinarum, Metritis und Ketonurie bzw. Kombinationen daraus, hatten zudem ein 1.9-fach grösseres Risiko ZOF zu entwickeln als Tieren ohne Puerperalstörung (Lopez-Gatius *et al.* 2002). Bei einer vor bzw. nach Tag 42 p.p. diagnostizierten Endometritis zeigten die Kühe ausserdem eine 1.5- bzw. 2.9-fach grössere Wahrscheinlichkeit an ZOF zu erkranken (Groehn & Rajala-Schultz 2000).

1.2.5 Parität

Kühe mit zwei oder mehr Laktationen entwickelten 1.4 mal häufiger ZOF (57 – 63 Tage p.p.) als Erstlaktierende, was wahrscheinlich mit den erhöhten metabolischen Anforderungen durch die vorherige Laktation zusammenhängt (Lopez-Gatius *et al.* 2002). Diese Beobachtung ist aber auch auf die grössere Anzahl von Spontanheilungen (80%) bei den Erstlaktierenden im Vergleich zu 30% bei den Mehrlaktierenden zurückzuführen. Ein weiterer Grund für das vermehrte Auftreten von ZOF bei pluriparen Kühen scheint der höhere Plasmaspiegel an IGF-1 bei den primiparen Tieren zu sein (Taylor *et al.* 2004). Ausserdem wiesen erstlaktierende Kühe in einer Studie von Gossen *et al.* (2006) im Vergleich zu pluriparen Tieren zum Zeitpunkt der Geburt eine geringere, und drei Monate p.p. eine höhere Körperkondition auf, was eine deutlich reduzierte Abnahme der Körpermasse und damit eine Senkung des ZOF-Risikos bedeutete. In der Studie von Hooijer *et al.* (2001) hatten Erstlaktierende eine signifikant geringere Inzidenz für ZOF (5.89%) als Zweit- bzw. Dritt- oder Mehrlaktierende (8.34 bzw. 8.51%). In einer weiteren Arbeit war die Wahrscheinlichkeit an ZOF zu erkranken für Kühe der 2. bzw. mindestens 3. Laktation im Vergleich zu Primiparen um das 1.2- bzw. 1.4-fache grösser (Groehn & Rajala-Schultz 2000).

Auch bei Kim *et al.* (2005) war das Risiko für ZOF bei den Pluripara signifikant höher (OR: 2.52) als bei den Primipara.

Ein abweichendes Ergebnis ergab sich jedoch in der Studie von Jackson *et al.* (2011), die von weniger zweitlaktierenden Kühen mit ZOF im Vergleich zu allen anderen Laktationsnummern berichteten, ohne dass hierfür eine Erklärung gefunden werden konnte.

1.2.6 Jahreszeit

Lopez-Gatius *et al.* (2002) stellten bei Kühen, welche zwischen Mai und September abkalbten, ein 2.6-fach höheres Risiko für ZOF (Diagnose Tag 43 – 49 p.p.) fest als bei Tieren, die zwischen Oktober und April zur Kalbung kamen. Sie begründeten die höhere Inzidenz von ZOF in den Sommermonaten mit der geringeren Futteraufnahme und der daraus resultierenden gravierenderen negativen Energiebilanz. In einer retrospektiven Studie derselben Arbeitsgruppe wurde ein Anstieg der Inzidenz von ZOF im Sommer von 2.4 auf 12.3% beobachtet (Lopez-Gatius 2003).

Im Gegensatz dazu wurde in einer anderen Studie (Groehn & Rajala-Schultz 2000) eine 1.6 mal höhere Wahrscheinlichkeit für die Erkrankung an ZOF bei solchen Kühen festgestellt, die zwischen September und Dezember (im Vergleich zu Januar bis April bzw. Mai bis August) abkalbten. Eine Erklärung für dieses abweichende Ergebnis wurde von den Autoren nicht gegeben.

1.2.7 Erhöhte Progesteronspiegel

Ein intermediärer, suprabasaler P₄-Spiegel zwischen ca. 0.1 und 2.0 ng/ml könnte ein weiterer Grund für die Entstehung von ZOF sein. Progesteron verhindert aufgrund des negativen Feedback-Mechanismus die GnRH-Ausschüttung des Hypothalamus und damit eine Ovulation (Duchens *et al.* 1994, Silvia *et al.* 2002, Robinson *et al.* 2006, Hatler *et al.* 2008). In einer experimentellen Studie wurde eine gebrauchte CIDR-Spirale mit einer Restmenge von etwa 1.2 g Progesteron bei Kühen 8 Tage *post ovulationem* eingesetzt und gleichzeitig PGF_{2α} appliziert, um einen intermediären P₄-Spiegel zu imitieren (Savio *et al.* 1993b). Dabei erreichten die Tiere einen Plasma P₄-Spiegel von ca. 2 ng/ml im Vergleich zu 4 bis 5 ng/ml bei neuen Spiralen (1.9 g Progesteron). Als Ergebnis der moderaten P₄-Supplementation atresierte der zur Zeit der Applikation der Spirale am Ovar befindliche Follikel der ersten Welle bei allen Versuchskühen nicht, sondern blieb bis zur Entfernung der Spirale am Tag 17

dominant. Die persistierenden Follikel waren mit durchschnittlich 20 mm deutlich grösser als die der Kontrollkühe (14.2 mm). Auch Noble *et al.* (2000) konnten mithilfe intermediärer P_4 -Spiegel eine Situation hervorrufen, wie sie bei Kühen mit ZOF besteht, wobei sie anstelle einer gebrauchten CIDR- eine halbe PRID-Spirale verwendeten. Da in weiteren Studien (Robinson *et al.* 2006, Hatler *et al.* 2008) das Vorliegen eines Gelbkörpers mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, stellte sich die Frage nach dem möglichen Ursprung der intermediären P_4 -Konzentrationen. Es gibt dafür zwei Haupttheorien:

a) Erhöhte Nebennierenfunktion durch Stress

Eine Verabreichung von ACTH führte bei Kühen vor der Ovulation zur Entstehung von ZOF, da durch die Anregung der Nebenniere neben Cortisol auch genügend P_4 produziert wurde (Wagner *et al.* 1972, Verkerk *et al.* 1994), um einen LH-Peak und damit eine Ovulation zu verhindern (Dobson *et al.* 2000). Dieser Zusammenhang wurde in mehreren Studien (Ribadu *et al.* 2000, Salvetti *et al.* 2010) zur Induktion von ZOF genutzt. Auch in einer Studie von Bosu und Peter (1987) wurden bei Tieren mit intrauteriner Infektion signifikant erhöhte Cortisolspiegel vor der Zystenentwicklung beobachtet, wobei gleichzeitig allerdings basale P_4 -Werte vorlagen. Diesen Zusammenhang erklärten sich die Autoren dadurch, dass Mikroorganismen im Uterus Endotoxine produzieren und die daraus resultierende erhöhte Prostaglandinproduktion die Nebennierensekretion von Cortisol stimuliert, welches den präovulatorischen LH-Peak unterdrückt und so zu ZOF führt.

Beim Vergleich der Nebennierenfunktion von ZOF-Kühen mit und ohne Selbstheilung waren keine signifikanten Unterschiede im Cortisolspiegel feststellbar (Silvia *et al.* 2005). Auch die ACTH-Gabe bei Kühen mit ZOF ergab in dieser Studie keine signifikante Differenz hinsichtlich des Anstiegs von Progesteron und Cortisol im Vergleich zu zyklischen Kühen. Daraus folgerten die Autoren, dass kein Zusammenhang zwischen auf natürlichem Weg entstandenen ZOF und abnormer Sekretion von Cortisol und Progesteron aus der Nebenniere besteht. Da Probo *et al.* (2011) ebenfalls keine erhöhten Cortisolspiegel bei ZOF-Kühen 7 – 16 Wochen p.p. feststellten, wurde von den Autoren Stress als Erhaltungsursache von ZOF ausgeschlossen.

b) Luteinisierung der Follikel

Eine weitere Quelle für die suprabasalen P_4 -Spiegel könnte ein luteinisierte Follikel bzw. ZOF sein. Für diese Annahme spricht, dass Kühe mit chronischem ZOF sechs

Wochen nach einer bilateralen Ovariectomie mit einem LH-Peak auf E_2 -Gabe reagierten, sodass die Ovarien als Ursprung für die Inhibition der Hypothalamusfunktion vermutet wurden (De Silva & Reeves 1988). Ausserdem existieren einige Untersuchungen, in denen die ZOF-Flüssigkeit höhere P_4 -Konzentrationen aufwies als die von dominanten Follikeln (Calder *et al.* 2001, Braw-Tal *et al.* 2009, Grado-Ahuir *et al.* 2011). Dies könnte auch der Grund dafür sein, dass bei einem bereits bestehenden ZOF aus neuen Follikelwellen oft wieder Zysten entstehen (Zysten-Turnover; Calder *et al.* 2001, Silvia *et al.* 2002, Hatler *et al.* 2003). Es wird allerdings vermutet, dass nicht nur P_4 -produzierende ZOF, sondern auch luteinisierende präovulatorische Follikel zu suprabasalen P_4 -Spiegeln führen können (Silvia *et al.* 2002). Diese wären dann nicht nur für die Zystenerhaltung, sondern auch für deren Initiierung verantwortlich. Entsprechend dieser Vermutung zeigten in einer Studie von Robinson *et al.* (2006) 2 von 3 Kühen, die später keinen LH-Peak hatten und nicht ovulierten, nach vorausgegangener $PGF_{2\alpha}$ -Gabe einen signifikant höheren Plasma- P_4 -Spiegel.

Entgegen der Hypothese wies allerdings in der Studie von Robinson *et al.* (2006) eine der drei anovulatorischen Kühe keine erhöhten P_4 -Spiegel und sowohl einen E_2 - als auch einen LH-Peak in zwei aufeinanderfolgenden Follikelwellen auf, wobei die Abstände der beiden Peaks zu signifikant anderen als den normalen Zeitpunkten erfolgten. Daher wurde hier von einer gestörten Synchronität des Signals zwischen Ovar und Hypothalamus / Hypophyse als Ursache der ausbleibenden Ovulation ausgegangen. Da sowohl dominante als auch persistierende und zystische Follikel ≥ 17 mm in einer Studie von Roth *et al.* (2012) nicht messbare Plasma- P_4 -Spiegel nach sich zogen, wurde die Beteiligung suprabasaler P_4 -Level an der initialen Pathogenese von ZOF in dieser Studie ausgeschlossen. Schliesslich fanden Vanholder *et al.* (2005a) bei nur 25% der Kühe vor der Entwicklung von ZOF (Follikel < 20 mm) suprabasale P_4 -Spiegel, während bis Tag 17 nach Formierung eines ZOF 62.5% der Tiere suprabasale Konzentrationen erreichten. Dies deutet nach Ansicht der Autoren auf eine häufigere Luteinisierung der ZOF und auf eine nur gelegentliche Luteinisierung präovulatorischer Follikel hin.

1.2.8 Fehlen eines Progesteronanstiegs nach LH-Peak

Der Anstieg von Progesteron nach dem LH-Peak ist entscheidend für einen normalen Zyklusverlauf. In einer Studie von Guemen *et al.* (2002) wurden zyklische Kühe 9 Tage mit einer Progesteronspirale behandelt und bekamen zwei Tage vor deren

Entfernen $\text{PGF}_{2\alpha}$ appliziert, was im Normalfall zu einer Brunst führt. Um zu verhindern, dass sich während der Brunst ovulatorische Follikel am Ovar befanden, wurden alle Follikel ≥ 5 mm aspiriert. Zwei Tage nach der Aspiration wurde den Kühen 5 mg E_2 -Benzoat (entspricht ca. dem 5-fachen der endogenen E_2 -Menge) verabreicht, um einen LH-Peak auszulösen. Dieser fand bei allen Tieren statt, jedoch aufgrund der fehlenden Brunstfollikel keine Ovulation. Bei 36% der Kühe war nach dem LH-Peak kein Anstieg in der P_4 -Konzentration zu bemerken, was zu einem anovulatorischen Zustand wie bei ZOF führte. Die restlichen Kühe zeigten einen P_4 -Anstieg, der auf eine Luteinisierung der aspirierten Follikel hindeutete, sowie einen unbeeinträchtigten Zyklusverlauf. Die Kühe mit fehlendem P_4 -Anstieg wurden anschliessend erneut nach einer $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gabe mit E_2 -Benzoat behandelt. Dies führte nicht zum Eintreten eines LH-Peaks, was ebenfalls den Beobachtungen bei Kühen mit ZOF entspricht. Erst nach einer Progesteronbehandlung war eine E_2 -Behandlung wieder durch einen nachfolgenden LH-Peak charakterisiert. Durch hohe Dosen an Progesteron (37.5 – 75 mg täglich) und E_2 (15 – 30 mg täglich), die über 7 Tage appliziert wurden, liessen sich in zahlreichen Studien allerdings auch ZOF induzieren (Hamilton *et al.* 1995, Calder *et al.* 2001). Die Hormongaben führten dabei zu einer Regression von Follikeln und Gelbkörpern. Nachdem der P_4 -Spiegel nach der letzten Injektion wieder basale Werte erreicht hatte, liess sich durch E_2 zwar ein LH-Peak induzieren, dieser führte aber zu keiner Ovulation.

1.2.9 Genetik

Die Heritabilität (h^2) für ZOF wird mit Werten von 0.07 bis 0.12 als relativ niedrig eingeschätzt (Lin *et al.* 1989, Uribe *et al.* 1995, Hooijer *et al.* 2001). Da sich die Laktationsinzidenz von ZOF in einer neueren Studie (Bijmolt *et al.* 2012) an Kühen der Rasse Deutsches Fleckvieh nicht von den Kennzahlen der Rassen Holstein-Friesian und Deutsche Holstein unterschied, scheint der Rasse keine grössere Bedeutung für das Auftreten von ZOF zuzukommen.

1.3 Auswirkung auf die Fruchtbarkeit

Es existieren viele Studien (Carroll *et al.* 1990, Beam & Butler 1997, Sakaguchi *et al.* 2006), bei denen festgestellt wurde, dass sich ZOF spontan zurückbilden und damit

ein neuer Zyklus beginnen kann. Trat diese Rückbildung auf, bevor die freiwillige Wartezeit bis zur ersten Besamung abgelaufen war, so wirkten sich ZOF nicht negativ auf die Fruchtbarkeitsleistung der Kühe aus (Carroll *et al.* 1990, Kim *et al.* 2005), obwohl sich die Zeitspanne zwischen Geburt und erster Brunst verlängerte (Carroll *et al.* 1990, Beam & Butler 1997, Sakaguchi *et al.* 2006).

Kühe, bei denen ZOF vor der ersten Ovulation entstand, zeigten innerhalb von 2 Wochen eine Selbstheilungsrate von 61.5% (Kesler *et al.* 1979). In einer Studie von Carroll *et al.* (1990) wurde bei Kühen, die vor Tag 45 p.p. ZOF entwickelten, eine Selbstheilungsrate von 50% bis zum Tag 60 p.p. ermittelt. Eine etwas geringere Selbstheilungsrate beobachteten Lopez-Gatius *et al.* (2002). In deren Studie hatten sich 38.6% der ZOF, die zwischen den Tagen 43 und 49 p.p. diagnostiziert wurden, bis zum Tag 60 p.p. wieder zurückgebildet. Dabei war auffällig, dass erstlaktierende Kühe eine signifikant höhere Selbstheilungstendenz aufwiesen als pluripare Tiere (80.0% vs. 30.3%). In einer weiteren Studie zeigten 86.5% der Kühe, bei denen ZOF vor der achten Woche p.p. diagnostiziert wurden, eine Spontanheilung, sodass eine Verlängerung der Güstzeit ausblieb (Kim *et al.* 2005). Cook *et al.* (1990) induzierten bei nicht-laktierenden Kühen ZOF (2 mal täglich 12.5 mg E₂ und 37.5 mg P₄ ab Tag 15 *post ovulationem* (p.ov.) über 7 Tage), wobei 30.4% der Tiere innerhalb der darauffolgenden 40 Tage wieder einen Gelbkörper aufwiesen. Von den sieben Kühen mit Spontanheilung hatten fünf sogar 20 Tage nach der Diagnosestellung bereits wieder ovuliert.

Im Gegensatz dazu dokumentierten Kim *et al.* (2005) bei Kühen, die erst später als 8 Wochen p.p. ZOF entwickelten, eine um 77 Tage verlängerte Güstzeit im Vergleich zu gesunden Kühen. Weitere Studien berichteten von einer Verlängerung der Güstzeit bei ZOF-Tieren um 64 (Borsberry & Dobson 1989) bzw. 22 Tage (Lee *et al.* 1988). In einer gross angelegten Studie von Hooijer *et al.* (2001), bei der insgesamt 15562 Laktationen untersucht wurden, zeigten ZOF-Kühe gegenüber gesunden Kontrolltieren in der 1., 2. und ≥ 3 . Laktation jeweils eine Güstzeitverlängerung um 41, 36 und 26 Tage. Auch in einer Meta-Analyse, bei der 70 zwischen 1960 und 1998 durchgeführte Studien analysiert wurden, konnte eine Güstzeitverlängerung von 20 bis 30 Tagen ermittelt werden (Fourichon *et al.* 2000). Ein Grund für die verlängerte Güstzeit bei Kühen mit ZOF ist die geringere Trächtigkeitsrate, die in einer Studie von Groehn und Rajala-Schultz (2000) 21% niedriger war als bei den Kontrolltieren.

1.4 Behandlungs- und Prophylaxemöglichkeiten

Die Behandlung von ZOF zielt darauf ab, dass endogen produziertes E_2 wieder zu einem LH-Peak führt, der seinerseits eine Ovulation induziert und damit einen neuen Zyklus einleitet. Der Schlüssel zur Wiedererlangung physiologischer Abläufe ist dabei Progesteron, da der beschriebene Mechanismus nach einem Progesteronanstieg häufig wieder normal ablaufen kann (Guemen *et al.* 2002, Hatler *et al.* 2006). Ausserdem beendet ein hoher Plasma-Progesteronspiegel die gesteigerte LH-Pulsatilität, die eine Ovulation verhindert und bei vielen ZOF-Kühen vorherrscht (Hamilton *et al.* 1995, Todoroki & Kaneko 2006).

Ein Progesteronanstieg lässt sich über mehrere Arten der Hormonbehandlung erzielen, wobei eine direkte Supplementation die naheliegendste Möglichkeit darstellt. Dabei kann P_4 injiziert oder vaginal verabreicht werden. Der Behandlungserfolg ist dabei grösser, wenn Progesteron über mehrere Tage verabreicht wird (Kesler & Garverick 1982, Hatler *et al.* 2006). Bei einer Behandlungszeit von 7 bis 14 Tagen wurde mit dieser Therapie (egal ob vaginal verabreicht oder injiziert) in verschiedenen Studien eine Erfolgswahrscheinlichkeit von über 60 bis zu 100% erreicht (Johnson & Ulberg 1967, Calder *et al.* 1999, Iwakuma *et al.* 2008).

Eine weitere Möglichkeit ist die Applikation von humanem Choriongonadotropin (hCG), welches die Wirkung eines LH-Peaks imitiert und in 65 bis 80% der Fälle zu einer Luteinisierung der ZOF oder zu einer Ovulation des sprungreifen Follikels führt (Kesler & Garverick 1982, Garverick 1997). Dadurch steigt der Plasma-Progesteronspiegel ebenfalls an.

Schliesslich können Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH) oder dessen Analoga eingesetzt werden, um einen LH-Peak zu induzieren. Der Behandlungserfolg dieser Therapie liegt bei ca. 80% (Kesler & Garverick 1982, Garverick 1997), wobei entweder eine Teil-Luteinisierung der ZOF oder eine Ovulation von sprungreifen Follikeln erfolgt. Es ovulieren in den meisten Fällen nur Follikel ab einer Grösse von 12 mm (Sartori *et al.* 2001, Guemen & Seguin 2003), da kleinere Follikel noch zu wenig LH-Rezeptoren aufweisen und daher nur mit einem weitaus höheren LH-Peak zur Ovulation gebracht werden können (Sartori *et al.* 2001).

Neuere Studien befassten sich damit, ZOF mittels verschiedenen Ovulations-Synchronisations (OvSynch)-Programmen zu behandeln. Ein Vorteil des klassischen OvSynch (GnRH, nach 7 Tagen $PGF_{2\alpha}$, nach 48 Stunden erneut GnRH) besteht in

der geringeren Abhängigkeit von einer guten Brunstbeobachtung. Bartolome *et al.* (2000) entdeckten jedoch beim Vergleich von ZOF-Kühen, die mit klassischem OvSynch oder einer modifizierten OvSynch-Variante ohne GnRH an Tag 9 (Besamung nach Brunstbeobachtung) behandelt wurden, keinen signifikanten Unterschied in der Trächtigkeitsrate nach Erstbesamung (TR_E ; Anteil der nach Erstbesamung graviden Kühe an allen Studienkühen; 23.6% vs. 18%). In der Untersuchung von Crane *et al.* (2006) wurden ZOF-Kühe entweder mit OvSynch oder mit einer CIDR-Spange (Entfernung der Spange nach 7 Tagen und gleichzeitige Applikation von $PGF_{2\alpha}$, anschliessend KB nach Brunstkontrolle) behandelt, was ebenfalls zu keinem Unterschied in der TR_E führte (14.4% vs. 9.5%). Auch in einer weiteren Studie an Zystenkühen, die mit OvSynch bzw. einem modifiziertem OvSynch-Programm (Tag 0: GnRH + $PGF_{2\alpha}$, Tag 14: $PGF_{2\alpha}$, Tag 16: GnRH, Tag 17: KB) therapiert wurden, konnte kein Unterschied in der TR_E (29.2% bzw. 35.4%) festgestellt werden (Gundling *et al.* 2009). Im Gegensatz dazu liess sich in einer Studie von Lopez-Gatius und Lopez-Bejar (2002) durch die Nutzung eines modifizierten OvSynch-Programms zur Therapie von ZOF (Tag 0: GnRH + $PGF_{2\alpha}$, Tag 14: $PGF_{2\alpha}$, 32 Stunden später: GnRH, 24 Stunden später: KB) im Vergleich zum herkömmlichen OvSynch eine Verbesserung der TR_E (28.1% vs. 3.1%) erzielen. Auch die Anwendung eines mittels CIDR-Spange modifizierten OvSynch-Programms (GnRH + CIDR am Tag 0, nach 7 Tagen CIDR ex + $PGF_{2\alpha}$) führte im Vergleich zur traditionellen, einmaligen Applikation von GnRH mit anschliessender Brunstkontrolle bei ZOF-Kühen zu einer verbesserten Konzeptionsrate (52.3% vs. 26.9%) (Kim *et al.* 2006). Die Nutzung modifizierter OvSynch-Programme zur Therapie von ZOF scheint daher im Hinblick auf die Fruchtbarkeitsleistung Vorteile gegenüber den klassischen Verfahren zu bieten, bei denen eine gute Brunstbeobachtung essentiell ist.

Zur Zystenprophylaxe wurde Kühen, die keine ZOF aufwiesen, einmalig GnRH oder deren Analoga zwischen den Tagen 10 und 14 p.p. (Bostedt *et al.* 1980, Zaied *et al.* 1980) oder zwischen 8 und 23 Tagen p.p. appliziert (Britt *et al.* 1977). In den Folgezyklen entwickelten die prophylaktisch behandelten Kühe weniger ZOF als die unbehandelten Kontrollkühe (5.7 – 12.5% vs. 15.2 – 30.0%). Andererseits gab es nach GnRH-Applikation zwischen den Tagen 8 und 15 p.p. auch Studien, in denen kein positiver Effekt betreffend der Inzidenz von ZOF beobachtet wurde (Nash *et al.* 1980, Leslie *et al.* 1984). In einer weiteren Studie wurde durch die Applikation von

GnRH 15 Tage p.p. sogar ein negativer Effekt erzielt, da behandelte Kühe durch eine höhere Inzidenz von Pyometra vermehrt ZOF entwickelten (Etherington *et al.* 1985).

2. Corpus luteum persistens

2.1 Definition und Inzidenz

In der Literatur unterscheidet sich die Definition des Corpus luteum persistens zwischen verschiedenen Autoren. Ein CL wird als persistierend angesehen, wenn es über mindestens 19 Tage (Royal *et al.* 2000, Garmo *et al.* 2009, Kafi *et al.* 2012), 20 Tage (Taylor *et al.* 2003, Ranasinghe *et al.* 2011) oder ≥ 21 Tage (Opsomer *et al.* 2000, Shrestha *et al.* 2004b, Shrestha *et al.* 2005) am Ovar verbleibt. Die Regression persistierender Gelbkörper, abgeleitet aus einem Abfall der Milch-P₄-Konzentration unter 5 ng/ml, findet nach einer Lutealphase von 20 bis 23 Tagen (44.1%), 24 bis 28 Tagen (39%), 29 bis 35 Tagen (10.2%) oder mehr als 35 Tagen (6.8%) statt (Ranasinghe *et al.* 2011). Eine Zyklusdauer gilt als normal, wenn sie zwischen 18 und 24 Tagen beträgt (Samaruetel *et al.* 2008, Kafi & Mirzaei 2010).

Bei der Untersuchung der Inzidenz persistierender Gelbkörper wird häufig zwischen einer Persistenz nach der ersten (prolonged luteal phase I; PLP I) und einer Persistenz nach der zweiten (PLP II) Ovulation p.p. unterschieden. In zwei von drei untersuchten Herden einer aktuellen Studie (Ranasinghe *et al.* 2011) trat dabei PLP I häufiger auf als PLP II (n=36 vs. n=15); lediglich in einer kleineren Herde (n=48) erkrankten dreimal mehr Kühe an PLP II (n=6) als an PLP I (n=2). In allen weiteren hier aufgeführten Studien (Lamming & Darwash 1998, Garmo *et al.* 2009) war die Inzidenz von PLP I höher als von PLP II.

Während einige Autoren (Lamming & Darwash 1998, Garmo *et al.* 2009) eine eher geringe Inzidenz von PLP I (7.3% bzw. 6.7%) und PLP II (6.3% bzw. 3.3%) feststellten, konnten andere Studien (Royal *et al.* 2000, Taylor *et al.* 2003) eine deutlich höhere Inzidenz von PLP I (18.2% bzw. 16%) und PLP II (16.8% bzw. 11%) nachweisen.

In Studien, in denen nicht zwischen PLP I und PLP II unterschieden wurde, lagen die Inzidenzen bei 15.5% (Samaruetel *et al.* 2008), 16.3% (Gautam *et al.* 2010), 21.5% (Opsomer *et al.* 2000), 23.8% (Kafi *et al.* 2012), 31.5% (Shrestha *et al.* 2004a), 33.6% (Shrestha *et al.* 2005) und 35.2% (Shrestha *et al.* 2004b). Shrestha *et al.* (2004b) begründeten die ungewöhnlich hohe Inzidenz von PLP in ihrer Studie mit einem schlechten Management (z.B. ungenügender Hygiene in der Abkalbebox), einer grösseren Herde (ca. 150 laktierende Milchkühe), einer höheren Milchleistung (305-Tage-Leistung: 10356 kg) und höheren Umgebungstemperaturen (bis zu 34°C). Ausserdem könnten die Unterschiede in der Definition von PLP einen Teil der Inzidenzschwankungen zwischen den verschiedenen Studien erklären.

2.2 Ätiologie

2.2.1 Milchleistung

Ein Zusammenhang ist zwischen der Inzidenz von persistierenden Gelbkörpern und der Milchleistung zu erkennen. So führt nach Kafi *et al.* (2012) ein hoher Milch-Peak, eine Steigerung der täglichen Milchleistung bis 8 Wochen p.p. und eine hohe durchschnittliche Milchleistung 4, 6 und 8 Wochen p.p. zu einem vermehrten Auftreten von PLP. In der genannten Studie war bei den PLP-Kühen der Milch-Peak später zu beobachten (22.6 vs. 19 Tage p.p.) und lag am Tag der erwarteten Luteolyse höher als bei Kühen mit normaler Zykluslänge (50.6 vs. 45.2 kg). In einer früheren Studie derselben Arbeitsgruppe (Kafi & Mirzaei 2010) konnte bei Kühen, die einen um einen Liter höheren Milchleistungspeak und ein CL vor Tag 25 p.p. aufwiesen, ein 1.1-fach höheres Risiko für PLP beobachtet werden. Auch in einer Studie von Hommeida *et al.* (2005) war die 100-Tage Milchleistung der Kühe mit PLP höher als die von Tieren mit normaler Zykluslänge. Eine weitere Studie brachte schliesslich das Ergebnis, dass die Fett-korrigierte 305 Tage Milchmenge von PLP-Kühen sowohl in der vorangegangenen Laktation als auch in dem Jahr, in dem PLP auftrat, höher war als bei normal zyklischen Kühen (Opsomer *et al.* 2000). Während in der Studie von Kafi *et al.* (2012) der Milchleistungs-Peak bei PLP-Kühen später auftrat als bei Kühen mit normaler Zykluslänge, wurde in einer anderen Studie (Taylor *et al.* 2003) bei den PLP-Tieren die höchste Milchleistung zwei Wochen früher beobachtet (Woche 10 vs. Woche 12 p.p. bei normaler Zykluslänge).

Garmo *et al.* (2009) fanden bei Kühen mit PLP und solchen mit normaler Zykluslänge keinen Unterschied in der Milchleistung während der vierten Woche nach der Abkalbung. Taylor *et al.* (2003) konnten ebenfalls keinen Unterschied hinsichtlich der Milchleistung während der ersten 120 Tage p.p. zwischen beiden Tiergruppen nachweisen. Kühe mit persistierendem CL wiesen zwar signifikant höhere Milchfettwerte auf, was allerdings nicht zu einer signifikanten Erhöhung der Energiekorrigierten Milchleistung führte. In zahlreichen weiteren Studien konnte ebenfalls kein Unterschied zwischen PLP-Kühen und Kühen mit normaler Zykluslänge in der durchschnittlichen Tagesmilchmenge während der ersten 90 Tage p.p. (Ranasinghe *et al.* 2011), sowie in der 100-Tage (Samaruetel *et al.* 2008) und 305-Tage Milchmenge (Shrestha *et al.* 2004a, Shrestha *et al.* 2005) beobachtet werden. Obwohl in der Studie von Ranasinghe *et al.* (2011) PLP-Kühe nicht mehr Milch produzierten als normal zyklische Kühe, scheint ein Unterschied in der Nährstoffversorgung zu bestehen, da vermehrt Kühe mit einem Milch-Eiweißgehalt von unter 3% zu PLP tendierten.

2.2.2 Body Condition Score

Als weiterer Risikofaktor für persistierende Corpora lutea wird eine höhere Körpergewichtsabnahme der Kühe nach dem Kalben diskutiert. In einer Studie von Kafi *et al.* (2012) wurde dafür einmal wöchentlich der BCS bestimmt. Kühe mit PLP verloren nach der Kalbung signifikant mehr Körpergewicht als die Kontrollkühe mit normaler lutealer Aktivität. Die PLP-Kühe zeigten ausserdem 1, 3 und 5 Wochen p.p. höhere Serumkonzentrationen an β -Hydroxybutyrat (β -HB) und 5 Wochen p.p. höhere Werte an NEFA, was für eine höhere Fettmobilisation spricht. Auch eine Studie von Hommeida *et al.* (2005), in der die BCS-Messungen in zweiwöchentlichen Abständen zwischen 1 Woche a.p. bis 11 Wochen p.p. ermittelt wurden, berichtete von einer höheren Abnahme des BCS bei PLP-Kühen im Vergleich zu Kühen mit normaler Zykluslänge (0.81 ± 0.2 vs. 1.05 ± 0.21).

Im Gegensatz dazu fanden Shrestha *et al.* (2004a) und Shrestha *et al.* (2005) bei zweiwöchentlichen Untersuchungsabständen zwischen 2 Wochen a.p. bis 11 Wochen p.p. keinen Zusammenhang zwischen einem erhöhtem BCS-Verlust und PLP. In einer weiteren Studie (Opsomer *et al.* 2000) wurde der BCS alle 30 Tage von der Geburt bis zum Tag 120 p.p. ermittelt, wobei die Kühe mit persistierenden Gelbkörpern keine erhöhte Fettmobilisation aufwiesen. Die Kühe mit PLP nahmen in dieser

Studie zwischen den Tagen 60 und 120 sogar im BCS um 0.1 Einheiten zu, während diejenigen mit normaler Zykluslänge einen gleichbleibenden BCS hatten. Die von Samaruetel *et al.* (2008) in einer kleinen Herde von 54 Kühen (mit 71 gemessenen Laktationen) ermittelte minimal stärkere Reduktion (0.2 Einheiten) des BCS bei PLP-Kühen im Vergleich zu normal zyklischen Tieren wurde bei einem 10-tägigen Messintervall innerhalb der ersten 100 Tagen p.p. ermittelt und war ebenfalls nicht signifikant. Auch bei wöchentlicher Messung im Zeitraum zwischen 3 Wochen vor bis 17 Wochen nach der Kalbung konnte kein Unterschied im BCS zwischen Kühen mit PLP I und solchen mit normaler Zykluslänge nachgewiesen werden (Taylor *et al.* 2003).

2.2.3 Parität

Ein weiterer Einflussfaktor für das Auftreten von PLP scheint die Parität der betroffenen Kühe zu sein. In einer aktuellen Studie zeigte sich, dass pluripare Kühe 3.3-mal häufiger an PLP erkrankten als Kühe in der ersten Laktation (Ranasinghe *et al.* 2011). Auch von Pushpakumara *et al.* (2003) wurde beobachtet, dass Kühe mit PLP eine signifikant höhere Anzahl an Kalbungen aufweisen als solche mit normaler Zykluslänge (5.7 vs. 2.7 Kalbungen). Samaruetel *et al.* (2008) konnten ebenfalls nachweisen, dass Kühe mit PLP tendenziell öfter gekalbt hatten als Kühe mit normaler Zykluslänge (5.0 ± 0.57 vs. 3.4 ± 0.24 Kalbungen). Von den Tieren mit PLP hatten 54% bereits mindestens fünfmal gekalbt, obwohl nur 18% der gesunden Kühe diese Anzahl an Geburten erreicht hatten. Opsomer *et al.* (2000) fanden heraus, dass pluripare Kühe ab der vierten Laktation ein 2.5-mal höheres Risiko (OR) haben, an PLP zu erkranken als primipare Tiere. Als Ursache kommt nach Ansicht der Autoren das erhöhte Vorkommen der Pyometra bei pluriparen Kühen und die damit zusammenhängende, verzögerte Uterusinvolution infrage.

Im Gegensatz dazu konnte in den Studien von Petersson *et al.* (2006a) und Garmo *et al.* (2009) kein Einfluss der Laktationsnummer auf die Inzidenz von persistierenden Gelbkörpern beobachtet werden. In beiden Studien wurde zwischen Kühen mit 1, 2 und mehr Laktationen unterschieden. Bei Garmo *et al.* (2009) waren ähnlich viele Kühe in jeder Gruppe betroffen (10.2%, 7.9% und 12.1%) und auch in der Studie von Petersson *et al.* (2006a) unterschied sich das Risiko für PLP bei zweit- und mehrlaktierenden Kühen (OR: 2.18 und 2.33) nicht signifikant von dem der erstlaktierenden Tiere (OR: 1). Den fehlenden Unterschied zwischen primi- und pluriparen

Tieren erklärten sich Garmo *et al.* (2009) in ihrer Studie mit der insgesamt sehr geringen Inzidenz (5%) von Puerperalstörungen (Dystokie, Nachgeburtsverhaltung, Metritis, Vaginitis, ZOF und Aborte) vor der ersten Ovulation.

2.2.4 Frühzeitige Wiederaufnahme der lutealen Aktivität

In verschiedenen Studien wurde auch der Einfluss einer frühen Wiederaufnahme der lutealen Aktivität (early commencement of luteal activity, eC-LA) nach der Abkalbung als Einflussfaktor auf persistierende Corpora lutea untersucht. In mehreren Arbeiten war eC-LA mit einem höheren Risiko für PLP verbunden (Royal *et al.* 2002, Petersson *et al.* 2007, Pollott & Coffey 2008). Kafi *et al.* (2012) ermittelten ein 0.9-fach geringeres Risiko für PLP pro zusätzlichem Tag (bis 45 Tage p.p.), an dem eine gesunde, hochleistende Kuh noch nicht ovulierte. Auch die Tatsache, dass Mutterkühe nach der Abkalbung später ovulieren als gemolkene Milchrinder (Yavas & Walton 2000) und eine geringere Inzidenz (3%; 11.2%; 0%) für PLP haben (Mann *et al.* 2005, Martin *et al.* 2010, Yimer *et al.* 2010), bestärkt den vermuteten Zusammenhang. Als Ursache hierfür wurde die durch eine frühe Ovulation und die damit verbundene geringere Zeit für die Involution des Uterus entstehende Endometritis angesehen, die zu einer Reduktion von endometrial gebildetem PGF_{2α} und zu PLP führte (Farin *et al.* 1989).

Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass PLP-Kühe signifikant früher (23.16 vs. 31.90 Tage p.p.) ovulieren als Kühe mit normaler Zykluslänge (Kafi & Mirzaei 2010). Kühe mit PLP hatten eine um durchschnittlich 5.3 bzw. 3.4 Tage frühere C-LA (24.2 vs. 29.5 bzw. 25.4 vs. 28.8) als normal zyklische Kühe (Petersson *et al.* 2006a, Garmo *et al.* 2009). Laut einer Studie von Ranasinghe *et al.* (2011) erkrankten Kühe mit C-LA später als Tag 35 p.p. im Vergleich zu denen mit C-LA vor Tag 22 p.p. hochsignifikant seltener an PLP (OR: 0.14). Diesen Ergebnissen entsprechend fanden Opsomer *et al.* (2000) heraus, dass Kühe mit C-LA vor Tag 19 p.p. bzw. zwischen Tag 19 und 24 p.p. eine 2.8- bzw. 2.4-mal höhere Wahrscheinlichkeit hatten an PLP zu erkranken als Kühe mit C-LA nach dem 32. Tag des Puerperiums. Auch bei Fleischrindern war ein 5.33-mal höheres Risiko für PLP erkennbar, wenn die Tiere vor dem 41. Tag p.p. bereits das erste Mal ovulierten (Martin *et al.* 2010). In einer weiteren Studie (Royal *et al.* 2002) wurde sogar eine signifikante, negative genetische Korrelation zwischen eC-LA und PLP entdeckt (Heritabilität -0.08). In der Arbeit von Kawashima *et al.* (2006) zeigten jedoch Kühe mit eC-LA, die innerhalb der

ersten 3 Wochen p.p. ovulierten (71% der primiparen und 53% der pluriparen Kühe), eine geringere Inzidenz (6.1% vs. 9.1%) für das Auftreten von PLP als Tiere mit einer späteren Ovulation. Die Autoren erwähnten dabei, dass die pluriparen Kühe, welche erst später als 3 Wochen p.p. ovulierten, eventuell an einer ausgeprägteren negativen Energiebilanz gelitten haben, wodurch das vermehrte Auftreten von PLP erklärt werden könnte. Auch in einer Studie von Taylor *et al.* (2003) ovulierten Kühe mit PLP I (n=6) bzw. PLP II (n=4) durchschnittlich 2 bzw. 5 Tage später als Kühe mit einer normalen Zykluslänge (n=17; 19 bzw. 22 Tage vs. 17 Tage), wobei dieser Unterschied nicht signifikant war.

2.2.5 Erkrankungen des Uterus

In zahlreichen Studien wurden Erkrankungen des Uterus als ursächlich für ein erhöhtes Risiko der Tiere angesehen, einen persistierenden Gelbkörper zu entwickeln. Opsomer *et al.* (2000) beobachteten ein 11-mal höheres Risiko für PLP beim Vorliegen einer Metritis, ein 4.4-mal höheres Risiko bei abnormalem vaginalen Ausfluss, ein 3.5-mal höheres Risiko bei Retentio secundinarum und ein 2.9-mal höheres Risiko bei abnormalem Geburtsverlauf. Auch in einer anderen Studie von Shrestha *et al.* (2004b) entwickelten solche Kühe signifikant häufiger PLP, die abnormalen vaginalen Ausfluss (65.6 vs. 21.6% bei Tieren ohne puerperale Störungen), eine Metritis/Pyometra (82.4 vs. 28.1%) oder eine inkomplette Uterusinvolution innerhalb von 5 Wochen p.p. (49.2 vs. 9.1%) aufwiesen. Dieselbe Arbeitsgruppe (Shrestha *et al.* 2004a) beobachtete ein signifikant häufigeres Auftreten von PLP auch bei abnormem zerviko-vaginalen Ausfluss (64.7 vs. 20% bei Tieren ohne puerperale Störungen) und inkompletter Uterusinvolution innerhalb von 5 Wochen p.p. (94 vs. 50%), wobei die Inzidenz einer verzögerten Involution (Uterushörner bei transrektaler Palpation 5 Wochen p.p. noch nicht gleich gross bzw. nicht in der Beckenhöhle liegend) auch bei den Kühen ohne Puerperalstörungen in dieser Studie im Vergleich zu der vorher genannten Studie deutlich erhöht war (50% vs. 9.1%).

Auch in zahlreichen weiteren Studien zeigten sich Zusammenhänge zwischen uterinen Erkrankungen und der Länge des Zyklus. So hatten Kühe mit PLP I vier bis fünf Wochen p.p. signifikant grössere Uterusdiameter (39 vs. 33 mm) und solche mit PLP I und II deutlich häufiger vaginalen Ausfluss (100% vs. 47.1%) als normal zyklische Kühe (Taylor *et al.* 2003). Kühe mit Endometritis erkrankten im Vergleich zu gesunden Tieren 5.18-mal häufiger an PLP (Petersson *et al.* 2006a) und bei Kühen

mit PLP dauerte es im Vergleich zu solchen mit normalem Zyklusintervall signifikant länger (42.4 vs. 54.0 Tage p.p.) bis die Uterusinvolution vollständig abgeschlossen war (Hommeida *et al.* 2005).

Im Gegensatz dazu fanden Garmo *et al.* (2009) bei Kühen mit Erkrankungen vor der ersten Ovulation (dazu zählten neben Puerperalerkrankungen auch klinische Mastitiden, Lahmheiten, Ketose, Milchfieber und Verdauungsstörungen) keine signifikante Zunahme an PLP (OR: 1.46), wobei nur sehr wenige Tiere in dieser Studie (n=502) puerperale Erkrankungen (5.0%) und PLP (PLP I: 6.7% bzw. PLP II: 3.3%) aufwiesen. Auch Kafi *et al.* (2012) zeigten in ihrer Studie an überdurchschnittlich hochleistenden Kühen (durchschnittlicher Milchpeak: 56.7 kg), dass PLP nicht zwangsläufig die Folge einer Puerperalstörung ist, da ausschliesslich klinisch gesunde, nicht vorbehandelte Tiere untersucht wurden. Kühe, welche PLP entwickelten, wiesen während der ersten 5 Wochen p.p. keine höheren Serum- α 1-acidglycoprotein (AGP)-Werte auf als normal zyklische Tiere (Kafi *et al.* 2012). Ein erhöhter Wert an AGP deutet auf eine chronische Endometritis hin (Sheldon *et al.* 2001).

2.2.6 Niedrigere Östradiolspiegel

In den Studien von Wilson *et al.* (1998a) und Wilson *et al.* (1998b) konnten verlängerte Gelbkörperphasen auch bei laktierenden und nicht-laktierenden Kühen beobachtet werden, die niedrigere E₂-Plasmaspiegel aufwiesen. In diesen Studien kam es durch die Induktion von Hitzestress ab dem 9. (Jungrinder) bzw. 11. Tag (laktierende Kühe) p.ov. vermehrt zu kleineren dominanten Follikeln mit einer verringerten E₂-Produktion, was wiederum die Ausprägung von 3 Follikelwellen und damit eine verspätete Luteolyse begünstigte.

Einen ähnlichen Effekt beobachteten auch Sheldon *et al.* (2009) nach intrauteriner Lipopolysaccharid (LPS)-Infusion. Die LPS-Belastung führte in dieser Studie zu kleineren dominanten Follikeln, deren Granulosazellen weniger E₂ bildeten (Herath *et al.* 2007), und zu einer Unterdrückung der hypophysären LH-Ausschüttung. Die Ovulation dieser Kühe erfolgte daher seltener und später p.p. und ovulierende Tiere zeigten im folgenden Zyklus niedrigere Plasma-Progesteronspiegel und verlängerte Gelbkörperphasen.

In einer Studie von Pushpakumara *et al.* (2003) zeigten Kühe mit PLP niedrigere IGF-I Plasmaspiegel innerhalb von 10 Wochen nach der Abkalbung. Niedrige IGF-I Plasmaspiegel treten oft als Folge von Infektionskrankheiten auf (Elsasser *et al.*

1995) und werden ebenfalls mit niedrigeren E₂-Konzentrationen in Verbindung gebracht (McCracken *et al.* 1999).

Eine weitere Ursache für niedrige E₂-Spiegel aufgrund kleinerer Follikel stellt eine länger anhaltende negative Energiebilanz (Lucy *et al.* 1991, Beam & Butler 1997, Beam & Butler 1999) dar. Die damit verbundene hohe Milchleistung der Tiere (Kafi *et al.* 2012) steht über eine erhöhte Aufnahme an Trockensubstanz und die damit verbundene erhöhte metabolische Abbaurate im Zusammenhang mit einer vermehrten Leberdurchblutung. Diese wiederum bewirkt eine verringerte E₂-Konzentration aufgrund erhöhter Clearance (Sangsritavong *et al.* 2002, Sartori *et al.* 2004, Roche 2006) und führt somit zu einer Verzögerung der Luteolyse (Wiltbank *et al.* 2006).

2.3 Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit

Persistierende Gelbkörper scheinen einen erheblichen Einfluss auf die Fruchtbarkeit von Kühen auszuüben, da Kühe mit PLP im Gegensatz zu Kühen mit normaler Zykluslänge innerhalb der ersten 100 Tage p.p. seltener (56.3 vs. 84.2%) zur Erstbesamung vorgestellt werden (Shrestha *et al.* 2004b). Dies führte bei PLP-Kühen zu längeren Rast- (98.2 vs. 66.7 Tage) und Günstzeiten (136.2 vs. 94.8 Tage). Es wurden deutlich weniger Kühe mit PLP bis zum 100. Tag (9.4 vs 42.1%) bzw. bis zum 150. Tag p.p. (44.7 vs. 78.1%) trächtig.

Auch von Lamming und Darwash (1998) konnte bereits nachgewiesen werden, dass Kühe mit PLP eine längere Günstzeit, einen schlechteren Erstbesamungserfolg und einen höheren Besamungsindex haben. In dieser Studie fiel zudem auf, dass PLP I- und PLP II-Kühe, bei denen die Besamung erfolglos verlief, im Vergleich zu normal zyklischen Kühen auch *post inseminationem* vermehrt verlängerte Gelbkörperphasen (≥ 19 Tage) zeigten (19.9% und 16.9% vs. 8.4%). Dies begründeten die Autoren mit einem suboptimalen uterinen Milieu, welches nicht nur zu PLP führt, sondern auch einen embryonalen Fröhtod begünstigt. Übereinstimmend mit dieser Hypothese wurden alle fünf PLP-Kühe in einer Studie von Hommeida *et al.* (2005) nicht tragend bzw. konnten die Trächtigkeit nicht aufrecht erhalten (Erstbesamungserfolg: 0 vs. 88.9% bei normalem Zyklus) und wiesen eine Gelbkörperpersistenz von über 19 Tagen *post inseminationem* auf. Ausserdem zeigten diese Tiere vorher bereits

eine verlängerte Rastzeit im Vergleich zu Kühen mit normaler Zykluslänge (77.6 vs. 63.1 Tage).

Auch Ranasinghe *et al.* (2011) fanden heraus, dass PLP-Kühe einen geringeren Erstbesamungserfolg (27.1 vs. 45.9%) und eine Verlängerung der Rastzeit um 36% aufwiesen und weniger Tiere nach 100 (23.7 vs. 60.6%), 150 (49.2 vs. 78.8%) und 210 Tagen (67.8 vs. 87%) trächtig waren, als dies bei Kühen mit normaler Zykluslänge der Fall war. Ausserdem erwies sich die Verschlechterung der relativen Trächtigkeitsrate um 53% bei den PLP-Kühen als unabhängig von begleitenden Erkrankungen (Mastitis, metabolische Krankheiten und Komplikationen nach der Kalbung) sowie anderen Begleitumständen (Milchmenge, -fett, -protein, Herdenzugehörigkeit, Anzahl und Jahreszeit der Kalbung und Wiederaufnahme der ovariellen Funktion p.p.).

Die Auswirkungen von PLP I und II auf den Erstbesamungserfolg wurden auch über eine längere Zeitspannen verfolgt (Royal *et al.* 2000). Sowohl zwischen 1975 und 1982 als auch zwischen 1995 und 1998 wurden deutlich weniger Kühe mit PLP I und II nach der 1. Besamung trächtig als solche mit normalen Zykluslängen (44.3 und 37.9% vs. 65.7% bzw. 31.8 und 28% vs. 44.7%).

Kafi *et al.* (2012) fanden zwar bei PLP-Kühen im Vergleich zu den normal zyklischen Tieren eine signifikant längere Rast- (60.5 vs. 52.5 Tage) und Güstzeit (137.5 vs. 94.5 Tage), allerdings keinen Unterschied im Besamungsindex.

Im Gegensatz zu den oben erwähnten Studien wurde in anderen Untersuchungen festgestellt, dass Kühe mit PLP keine schlechteren Fruchtbarkeitsergebnisse erzielen als Kühe mit normaler Zykluslänge. Dafür wurden ebenfalls die Rastzeit (Samaruetel *et al.* 2008), die Güstzeit (Taylor *et al.* 2003, Samaruetel *et al.* 2008, Gautam *et al.* 2010), das Intervall zwischen erster Besamung und Konzeption (Taylor *et al.* 2003) sowie der Besamungsindex (Taylor *et al.* 2003, Samaruetel *et al.* 2008) bestimmt. Es wurde angenommen, dass Kühe mit PLP, die keine Uterusinfektion haben, bereits innerhalb kurzer Zeit wieder einen normalen Zyklus zeigen und daher ohne Probleme trächtig werden (Gautam *et al.* 2010).

Auch Garmo *et al.* (2009) beobachteten, dass Kühe mit persistierendem CL keine längere Güstzeit aufwiesen als solche mit normaler Zykluslänge, sofern sie zum richtigen Zeitpunkt (niedrige P₄-Level) besamt wurden. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Tiere während des Diöstrus besamt wurden, war jedoch signifikant bei PLP II- und tendenziell bei PLP I-Kühen (OR: 6.8 und 2.5) erhöht. Die Autoren begründeten

dieses Phänomen damit, dass einige PLP II-Kühe zu einer früheren Zeit bereits Brunstsymptome hatten und die Tiere dann zur erwarteten Zeit (3 Wochen später) ohne exakte Brunstkontrolle besamt wurden.

VI. Material und Methoden

1. Versuchstiere

In der vorliegenden Studie wurden 476 postpartale, nicht hormonell vorbehandelte Kühe aus dem südbayrischen Raum zwischen September 2012 und März 2014 untersucht. Die Tiere gehörten den Rassen Brown Swiss (53.57%, n=255), Fleckvieh (21.85%, n=104) und Holstein (21.85%, n=104) bzw. Holstein-Kreuzungen (2.73%, n=13) an, waren zur Zucht bestimmt und stammten aus insgesamt 39 Betrieben mit Betriebsgrößen zwischen 14 und 150 Kühen. Die in die Studie involvierten Betriebe deckten sowohl verschiedene Haltungsformen (Anbinde- und Laufstallhaltung) als auch unterschiedlich intensive Fütterungssysteme ab, die von halbtägigem Weideaustrieb mit Zufütterung von Dürr- (Heu, Grumet) und Milchleistungsfutter bis zur ganzjährigen Fütterung von Silage mit totaler Mischration reichten. Jede Erkrankung, die zwischen der Abkalbung und dem Beginn der Studie auftrat, wurde entsprechend den üblichen Standards der tierärztlichen Kunst behandelt. Ausserdem wurden die Parität, sowie das Vorliegen einer Endometritis (sonographisch darstellbare, hyperechogene Flüssigkeit im Uterus) bei der ersten Untersuchung dokumentiert. Bei Betrieben, die eine Milchmengenmessung vornahmen, wurden die ersten 3 Probemelkungen der Versuchstiere (FB: n=111, FP: n=115, GB: n=110, GP: n=115) dokumentiert. Diese fanden zum ersten Mal 4 ± 3 Wochen nach der Kalbung und danach etwa alle 33 Tage statt, sodass ein grober Überblick über die 100-Tage Leistung gegeben war.

2. Versuchsaufbau

Die Kühe wurden im Rahmen der Studie das erste Mal zwischen den Tagen 28 und 35 p.p. untersucht. Dabei wurde sonographisch festgestellt, ob auf den Ovarien ein oder mehrere Follikel mit einem Durchmesser zwischen 12 und 25 mm (gleichzeitig vorhandenes CL max. 10 mm) oder ein oder mehrere Corpora lutea mit einem Durchmesser von mindestens 20 mm darstellbar waren. Befanden sich keine der beschriebenen Funktionsgebilde auf dem Ovar, wurden die Tiere nicht in die Studie aufgenommen. Entsprechend dem jeweils dominierenden Funktionsgebilde

(besamungstauglicher Follikel bzw. funktionelles CL) wurden die Kühe gleichmässig zwei weiteren Gruppen zugeordnet, in denen sie jeweils 2.5 ml bzw. 2.0 ml einer wässrigen Lösung intramuskulär appliziert bekamen (Abb. 1):

Gruppe FB (Follikel + Behandlung) erhielt 10 µg des GnRH-Analogons Buserelin (2.5 ml Receptal®, Firma MSD, Oberschleissheim, Deutschland)

Gruppe FP (Follikel + Placebo) erhielt 2.5 ml physiologische Kochsalzlösung (NaCl) bzw.

Gruppe GB (Gelbkörper + Behandlung) erhielt 500 µg des synthetischen Prostaglandins Cloprostenol (2.0 ml Estrumate®, Firma MSD, Oberschleissheim, Deutschland)

Gruppe GP (Gelbkörper + Placebo) erhielt 2.0 ml NaCl

Aus demselben Betrieb stammende Tiere wurden gleichmässig in die jeweiligen Behandlungsgruppen verteilt.

Sieben (± 1) und 21 (± 1) Tage nach der Behandlung mit Buserelin bzw. NaCl wurden die Kühe der Gruppen FB und FP erneut sonographisch untersucht (Abb. 1) und die vorhandenen ovariellen Funktionsgebilde dokumentiert. Kühe, die am Tag 7 nach der Behandlung ZOF (Follikel-Theka- oder Follikel-Lutein-Zysten) aufwiesen, wurden entsprechend dem nachfolgend aufgeführten Behandlungsschema (Tab. 1) therapiert. Am Tag 21 wurde bei allen Tieren eine ihrem jeweiligen Zyklusstand entsprechende standardisierte Behandlung (Tab. 1) vorgenommen, um die Kühe möglichst zeitnah besamen zu können.

In den Gruppen GB und GP erfolgte 3 (- 7) Tage nach der Behandlung mit Cloprostenol bzw. NaCl eine sonographische Untersuchung zur Bestätigung der Luteolyse (Abnahme der Gelbkörpergrösse um mindestens 10 mm innerhalb der 3 Tage). Bei nicht erfolgter Luteolyse wurde 7 - 17 Tage nach der Behandlung eine erneute sonographische Untersuchung durchgeführt, um das Weiterbestehen des CL zu überprüfen (Abb. 1). Auch in diesen Gruppen fand bereits am Tag 3 eine Therapie von eventuell aufgetretenen ZOF statt (Tab. 1). Nach 24 (± 1) Tagen wurden die Ovarbefunde erneut mittels Ultraschall erhoben und eine der jeweiligen Diagnose entsprechende, standardisierte Behandlung (Tab. 1) vorgenommen.

Eine Trächtigkeitsuntersuchung mittels Ultraschall wurde 28 - 56 Tage post inseminationem vorgenommen. Bei einer negativen Trächtigkeitsuntersuchung bzw. einer Nachbesamung der Tiere wurde entsprechend einem betriebsüblichen Schema weiter vorgegangen, um baldmöglichst eine Konzeption zu erzielen.

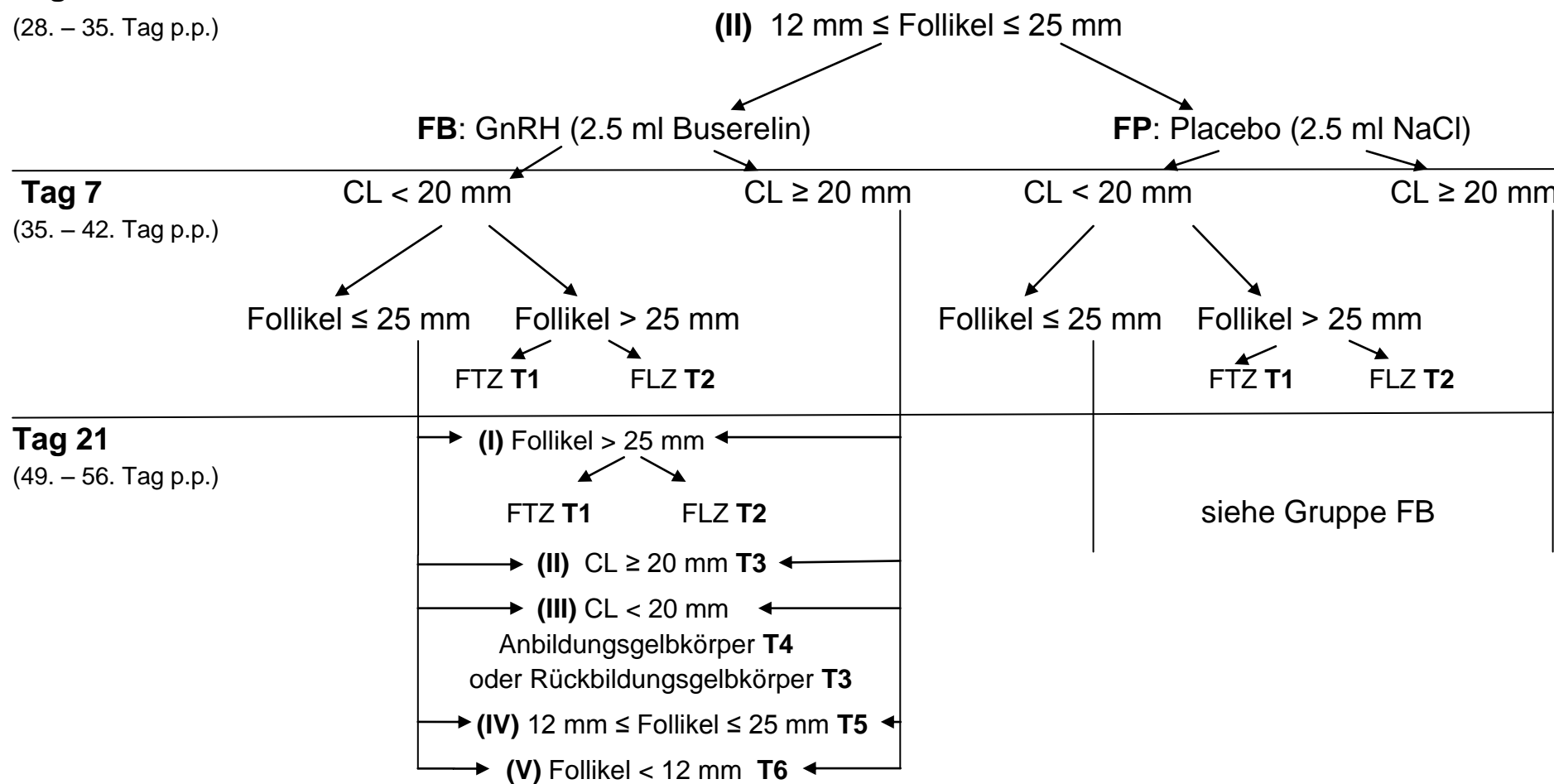
3. Manuelle transrektale Palpation und Ultrasonographie

Bei den Versuchstieren wurden zu jedem Untersuchungszeitpunkt transrektal sonographische Untersuchungen im B-Modus durchgeführt. Als Ultraschallgerät stand das HS 101V (HONDA Electronics, Tokio, Japan), ausgestattet mit einem 5 MHz Linear-Schallkopf, zur Verfügung. Im Stall erfolgte bereits eine vorläufige Größenbestimmung der Funktionsgebilde mithilfe einer Schablone. Die Daten wurden auf einem USB-Stick (Spaceloop XL by Cn Memory; 8 GB) zwischengespeichert, sodass eine exakte Auswertung der aufgenommenen Bilder später unter Verwendung einer Software für Bildanalysen (FixFoto Version 2.78; Joachim Koopmann Software, Wrestedt, Deutschland) durchgeführt werden konnte. Über eine Größenbestimmung der Follikel wurde die Diagnose von ZOF (Durchmesser > 25 mm) gestellt, wobei entsprechend der Wanddicke zwischen Follikel-Theka-Zysten (FTZ; ≤ 3 mm) und Follikel-Lutein-Zysten (FLZ; > 3 mm) unterschieden wurde. Die Diagnose einer Azyklie, die nicht auf ZOF beruhte, erforderte den sonographischen Ausschluss eines CL über den Zeitraum von 21 Tagen. Außerdem wurde bei allen Fällen von Azyklie, bei denen zu jedem Untersuchungszeitpunkt mindestens ein Follikel ≥ 12 und ≤ 25 mm am Ovar vorhanden war, von einer Follikelatresie ausgegangen. Auch die Diagnose von PLP wurde sonographisch über das Vorliegen eines CL und das Ausbleiben einer Ovulation für mehr als 24 Tage gestellt. Während die Unterscheidung zwischen Blüte- (Durchmesser ≥ 20 mm) und Anbildungs-/Rückbildungsgelbkörpern (< 20 mm) ebenfalls sonographisch erfolgte, wurde zwischen Anbildungs- und Rückbildungsgelbkörpern mittels manueller Palpation anhand der Befunde hinsichtlich der Konsistenz des Gelbkörpers und der Uteruskontraktilität unterschieden. Lag ein weiches und auf leichten Druck nachgiebiges CL in Verbindung mit einem schlaffen Uterus vor, wurde von einem Anbildungsgelbkörper ausgegangen, während ein härteres und derberes, auf Druck unnachgiebiges CL in Verbindung mit einem zumindest geringgradig tonisierten Uterus auf einen Rückbildungsgelbkörper hinwies.

Abb. 1. Entscheidungsbaum mit Zeitraster (Untersuchungstag) und Vorgehensweise (Abkürzungen T1 – T6; Erläuterung siehe Tab.1) für die Follikel- (F) und Gelbkörper-Gruppen (G), die mit GnRH bzw. Cloprostenol (B) bzw. mit einem Placebo (P) behandelt wurden. Die römischen Ziffern beschreiben die Entscheidungspriorität zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt.

Tag 0

(28. – 35. Tag p.p.)



Tab. 1. Ovarbefunde mit Abkürzungen, Behandlungszeitpunkt und -schema für alle Versuchskühe an den Tagen 3 bzw. 7 (T1 und T2) sowie 21 bzw. 24 (T1 – T6).

Abkürzung	Ovarbefund/Diagnose	Behandlungszeitpunkt	Behandlung
T1	Follikel-Theka-Zyste (FTZ)	sofort	20 µg Buserelin + Besamung nach Brunstbeobachtung (in ca. 20 Tagen)
T2	Follikel-Lutein-Zyste (FLZ)	sofort	500 µg Cloprostenol -> nach ca. 72 Std 10 µg Buserelin -> nach weiteren ca. 12 Std Besamung
T3	Blütegelbkörper, persistierender Gelbkörper oder Rückbildungsgelbkörper	sofort	500 µg Cloprostenol + Besamung nach Brunstbeobachtung
T4	Anbildungsgelbkörper	nach 7 Tagen	500 µg Cloprostenol + Besamung nach Brunstbeobachtung
T5	12 mm ≤ Follikel ≤ 25 mm	sofort	Besamung nach Brunstbeobachtung (falls bisher kein CL ≥ 20 mm vorhanden war: 20 µg Buserelin)
T6	Follikel < 12mm	nach 7 Tagen: Follikel < 12mm	Tag 0: PRID-Spirale Tag 6: 500 µg Cloprostenol Tag 7: Spirale ex + 500 I.E. Intergonan Tag 9 – 15: Besamung nach Brunstbeobachtung
		nach 7 Tagen: sonstiger Befund	siehe oben (T1 – T5)

4. Statistische Analyse

Um die Auswirkungen der Buserelin- bzw. Cloprostenolgabe in der fünften Woche p.p. auf die Fertilität der Kühe zu untersuchen, wurde anhand der ermittelten Daten die Dauer von der Abkalbung bis zur ersten Besamung (Rastzeit), der Anteil erfolgreicher Erstbesamungen an den Erstbesamungen (Erstbesamungserfolg), das Intervall zwischen der Kalbung und einer erneuten Trächtigkeit (Güstzeit) und die Anzahl der benötigten Besamungen pro Trächtigkeit (Besamungsindex) bestimmt. Bei den LKV-Betrieben wurde ausserdem die durchschnittliche Milchmenge der ersten 3 Probemelkungen ermittelt, um den Einfluss der Milchleistung auf die Inzidenz von ZOF bzw. PLP bewerten zu können.

Die Überprüfung der Normalverteilung erfolgte visuell, sowie mittels des Shapiro-Wilk- und Kolmogorov-Smirnov-Tests. Zum Vergleich der Laktationsnummern, der Milchmengen, des Zeitpunkts der Erstuntersuchung, der Rast- und Güstzeit, sowie des Besamungsindex zwischen zwei Gruppen wurde bei normalverteilten Daten der Student's t-Test und bei nicht normalverteilten Daten der Wilcoxon-Test verwendet. Vergleiche dieser Parameter zwischen drei Gruppen wurden mittels 1-faktorieller Varianzanalyse (bei Normalverteilung) bzw. Kruskal-Wallis-Test (bei Nicht-Normalverteilung) durchgeführt. Vergleiche von prozentualen Anteilen an Tieren verschiedener Rassen, an Tieren der ersten und mindestens vierten Laktation, an Tieren mit Endometritis, mit Follikeln bzw. Corpora lutea am Tag 21 bzw. 24, mit einer Güstzeit ≥ 100 Tage, mit erfolgreicher Erstbesamung, sowie Vergleiche der Inzidenzen von ZOF (Tag 7 und 21), Follikelatresien (Tag 21 bzw. 24) und PLP (Tag 24) wurden zwischen den verschiedenen Gruppen mit dem Chi-Quadrat-Homogenitätstest ermittelt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unter Verwendung des Statistikprogramms SAS V9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) und $p \leq 0.05$ wurde als signifikant angenommen.

VII. Ergebnisse

1. Follikelgruppen

Von den insgesamt 476 untersuchten Kühen wurden 237 Tiere den Gruppen FB (n=118) und FP (n=119) zugeordnet. Der Anteil an Brown Swiss, Fleckvieh, Holstein und Holsteinkreuzungen unterschied sich nicht ($p > 0.10$) zwischen den Gruppen FB (59.3%, 21.2%, 17.8% und 1.7%) und FP (59.7%, 21.8%, 15.1% und 3.4%). Die Anzahl bisheriger Abkalbungen sowie der Anteil an Tieren mit Endometritis wiesen ebenfalls keinen Unterschied ($p > 0.10$) zwischen der Behandlungs- und Placebogruppe auf (Tab. 2). Auch in der durchschnittlichen Milchmenge der ersten 3 Probemelkungen p.p. bestand kein Unterschied ($p > 0.10$) zwischen den Gruppen FB und FP (Tab. 2). Die Erstuntersuchung der Tiere fand in der Gruppe FB am Tag 30.61 ± 0.23 (MW \pm SEM) und in der Gruppe FP am Tag 30.51 ± 0.20 p.p. statt ($p > 0.10$).

Die Inzidenz von ZOF während der ersten 7 Tage nach Versuchsbeginn war in der Behandlungsgruppe niedriger ($p = 0.03$) als in der Placebogruppe (Tab. 2). In den folgenden zwei Wochen entwickelte sich in beiden Gruppen eine vergleichbare Anzahl an ZOF, sodass die Gesamtinzidenz von ZOF bis zum Tag 21 nach der Behandlung in Gruppe FB um etwa 10% geringer ($p = 0.02$) blieb als in Gruppe FP (Tab. 2). Bis auf je eine Follikel-Lutein-Zyste in den Gruppen FB und FP am Tag 7 nach der Behandlung, handelte es sich bei sämtlichen ZOF um Follikel-Theka-Zysten. Alle Kühe mit einer Azyklie, die nicht auf ZOF beruhte, hatten in dieser Studie an jedem Untersuchungstag einen oder mehrere Follikel mit einem Durchmesser von mindestens 12 mm (Befund wird im Folgenden als Follikelatresie angesprochen). Die Inzidenz einer Follikelatresie war bis zum 21. Tag nach der Behandlung in Gruppe FB ebenfalls deutlich geringer ($p = 0.007$) als in Gruppe FP (Tab. 2).

Bei gesonderter Betrachtung der primiparen bzw. pluriparen Tiere der Gruppen FB und FP konnte eine geringere Inzidenz für ZOF während der ersten 7 ($p = 0.04$) bzw. 21 Tage ($p = 0.01$) nach der Behandlung in der Gruppe FB im Vergleich zur Gruppe FP nur bei den pluriparen Tieren beobachtet werden (Tab. 2). Bei den primiparen Tieren unterschied sich der Anteil an Tieren mit ZOF bis zum Tag 7 und 21 dagegen nicht (jeweils $p > 0.10$) zwischen den Gruppen FB und FP. Im Gegensatz zur Inzi-

denz von ZOF zeigte sich hinsichtlich der Follikelatresie eine geringere ($p = 0.009$) Inzidenz innerhalb der ersten 21 Tage in der Gruppe FB im Vergleich zur Gruppe FP nur bei den primiparen Tieren, während sie bei den pluriparen Tieren keinen Unterschied aufwies ($p > 0.10$; Tab. 2).

Hinsichtlich des Ovarbefundes am Tag 21 nach Versuchsbeginn unterschied sich der Anteil an Corpora lutea bzw. Follikeln (Durchmesser 12 bis 25 mm) nicht ($p > 0.10$) zwischen den Gruppen FB (57.8% bzw. 38.5%) und FP (53.5% bzw. 39.4%).

Bei der rassespezifischen Untersuchung des Auftretens von ZOF in der Gruppe FP wiesen die Fleckviehkühe mit 34.6% ($n=9$) den grössten Anteil an ZOF-Tieren auf, während Tiere der Rasse Brown Swiss mit 19.7% ($p = 0.13$; $n=14$) und Tiere der Rassen Holstein und Holstein-Kreuzungen mit 13.6% ($p = 0.09$; $n=3$) zu einem ähnlichen bzw. tendenziell geringeren Anteil von ZOF betroffen waren als die Fleckviehkühe.

Kühe der Gruppe FP mit einer Endometritis wiesen eine deutlich höhere ($p = 0.004$) Inzidenz von ZOF bis 21 Tage nach der Erstuntersuchung auf (58.3%; $n=7/12$) als Kühe mit ungestörtem Puerperium (17.8%; $n=19/107$). Bei 85.7% ($n=6/7$) der Tiere mit einer peripartalen Störung und ZOF konnten diese bereits am Tag 7 und bei 14.3% ($n=1/7$) erst am Tag 21 diagnostiziert werden.

Innerhalb der Gruppe FP unterschied sich die durchschnittliche Milchmenge der ersten 3 Probemelkungen nicht ($p > 0.10$) zwischen Kühen mit (28.48 ± 1.22 kg) und ohne ZOF (29.52 ± 0.68 kg). Der Milchpeak fand bei ZOF-Kühen früher statt (1. PM: 29.68 ± 1.17 kg) als bei Kühen ohne ZOF (2. PM: 30.08 ± 0.73 kg), wobei allerdings kein Unterschied ($p > 0.10$) in der Milchmenge zu verzeichnen war. Kühe der Gruppe FP, die in dieser Studie ZOF entwickelten, hatten durchschnittlich bereits 3.00 ± 0.30 Kälber und damit mehr ($p = 0.04$) als Kühe ohne ZOF (2.47 ± 0.18 Kälber). Der Anteil primiparer Tiere betrug bei den ZOF-Kühen 15.4% ($n=4/26$) und war somit geringer ($p = 0.03$) als bei den pluriparen Tieren (38.7%; $n=36/93$).

Kühe der Gruppe FP mit einer Follikelatresie ($n=25$) hatten weniger Laktationen (2.04 ± 0.36) auf als zyklische Kühe (2.63 ± 0.21 ; $p = 0.02$; $n=68$) oder solche mit ZOF (3.00 ± 0.30 ; $p = 0.005$; $n=26$). Mit 16 von 25 Tieren handelte es sich bei knapp zwei Dritteln (64.0%) der Tiere mit Follikelatresie also um primipare Kühe. Bei Vorliegen eines anovulatorischen Zustandes in der Placebogruppe konnte bei den Erstlaktie-

renden am häufigsten eine Follikelatresie (80.0%; n=16/20) festgestellt werden, während bei pluriparen Tieren ZOF im Vordergrund stand (71.0%; n=22/31).

Die erste Besamung der Kühe fand in Gruppe FB früher ($p = 0.04$) statt als in Gruppe FP, während sich die Rastzeit innerhalb der primi- bzw. pluriparen Tiere nicht zwischen den Gruppen FB und FP unterschied ($p > 0.10$; Tab. 2).

Innerhalb der Gruppe FP war die Rastzeit der Tiere mit einer Endometritis fast 14 Tage kürzer ($p = 0.0002$) als bei Tieren ohne peripartale Störung (54.58 ± 2.57 vs. 68.48 ± 2.02 Tage). Bei Unterscheidung zwischen zyklischen Kühen und solchen mit ZOF oder Follikelatresie war die Rastzeit innerhalb der Gruppe FP bei den Tieren mit Follikelatresie (81.63 ± 6.13 Tage; n=24) länger als bei den Tieren mit ZOF (61.85 ± 3.13 Tage; $p = 0.0004$; n=26) oder bei den zyklischen Kühen (63.93 ± 1.81 Tage; $p = 0.0002$; n=68). Auch in der Gruppe FB konnte bei den Kühen mit Follikelatresie (77.89 ± 11.71 Tage; n=9) eine (tendenziell) verlängerte Rastzeit gegenüber Kühen mit ZOF (65.00 ± 4.72 Tage; $p = 0.07$; n=13) und zyklischen Tieren (59.97 ± 1.41 Tage; $p = 0.002$; n=93) festgestellt werden. Sowohl in der Gruppe FP als auch in der Gruppe FB unterschied sich die Rastzeit dabei nicht ($p > 0.10$) zwischen zyklischen und ZOF-Kühen. Erfolgte die Diagnose und Behandlung von ZOF bereits am Tag 7 (n=29), führte dies mit 58.62 ± 2.65 Tagen zu einer kürzeren Rastzeit ($p = 0.0008$) als eine Therapie am Tag 21 (78.22 ± 4.37 Tage; n=10).

Der prozentuale Anteil der aus der Erstbesamung resultierenden Trächtigkeiten unterschied sich nicht ($p > 0.10$) zwischen den Gruppen FB und FP, sowohl bei Berücksichtigung aller Kühe, als auch bei gesonderter Betrachtung der primiparen bzw. pluriparen Tiere (Tab. 2).

Insgesamt wurden in Gruppe FB 88.1% und in Gruppe FP 91.6% der Kühe tragend ($p > 0.10$). Von den 14 (FB) bzw. 10 (FP) vorzeitigen Abgängen waren allerdings nur 5 bzw. 3 ($p > 0.10$) auf mehrfaches erfolgloses Besamen zurückzuführen, während die restlichen Abgänge andere Ursachen hatten. So wurden als Gründe eine erhöhte Milchzellzahl (3x FB, 1x FP), eine zu geringe Milchleistung (2x FB, 2x FP), schlechte Klauengesundheit (1x FB, 1x FP), eine Zitzenverletzung (1x FB), eine linksseitige Labmagenverlagerung (1x FP), eine akute Erkrankung unbekannter Genese (2x FB, 1x FP) und eine Betriebsaufgabe (1x FP) genannt.

Tab. 2. Laktationsnummer, prozentualer Anteil an Tieren mit einer Endometritis, Milchmenge der ersten drei Probemelkungen post partum, prozentualer Anteil an Tieren mit zystischen Ovarfollikeln (ZOF) bis Tag 7 bzw. 21, mit einer Follikelatresie bis Tag 21 und mit fruchtbarkeitsbedingtem Ausscheiden, Dauer von der Kalbung bis zur ersten Besamung, prozentualer Anteil an Tieren mit erfolgreicher Erstbesamung, Dauer von der Kalbung bis zur Konzeption und Anzahl benötigter Besamungen pro Trächtigkeit bei den Kühen der Gruppen FB und FP. Es sind jeweils die Mittelwerte (\pm SEM) angegeben.

^{a,b} Mit unterschiedlichen Buchstaben gekennzeichnete Werte einer Zeile unterscheiden sich ($p \leq 0.05$) im Vergleich aller bzw. der primiparen oder pluriparen Tiere zwischen den Gruppen FB und FP.

	Gruppe FB			Gruppe FP		
	total (n=118)	primipar (n=37)	pluripar (n=81)	total (n=119)	primipar (n=40)	pluripar (n=79)
Laktationsnummer	2.59 \pm 0.15	1	3.32 \pm 0.17	2.59 \pm 0.16	1	3.39 \pm 0.18
Anteil Endometritis [%]	11.0	13.5	9.9	10.1	10.0	10.1
Milchmenge (\emptyset 3 Probemelkungen) [kg]	30.21 \pm 0.68	25.52 \pm 0.98	32.47 \pm 0.77	29.29 \pm 0.59	25.59 \pm 0.76	31.15 \pm 0.72
Inzidenz ZOF bis Tag 7 [%]	7.6 ^a	5.4	8.6 ^a	16.8 ^b	10.0	20.3 ^b
Inzidenz ZOF bis Tag 21 [%]	11.0 ^a	8.1	12.4 ^a	21.9 ^b	10.0	27.9 ^b
Inzidenz Follikelatresie bis Tag 21 [%]	8.5 ^a	13.5 ^a	3.2	21.0 ^b	40.0 ^b	11.4
Anteil fruchtbarkeitsbedingter Abgänge [%]	4.2	5.4	3.7	2.5	0	3.8
Rastzeit [Tage]	61.94 \pm 1.59 ^a	64.11 \pm 2.43	60.95 \pm 2.04	67.07 \pm 1.87 ^b	70.90 \pm 3.86	65.10 \pm 2.01
Erstbesamungserfolg [%]	42.3	38.2	44.3	41.3	35.0	44.9
Güstzeit [Tage]	107.91 \pm 5.70	105.88 \pm 8.57	108.90 \pm 7.42	117.94 \pm 6.63	120.95 \pm 11.48	116.20 \pm 8.15
Besamungsindex	2.06 \pm 0.12	2.09 \pm 0.20	2.04 \pm 0.15	2.31 \pm 0.15	2.38 \pm 0.25	2.28 \pm 0.19

Bei den erfolgreich besamten Tieren unterschied sich die Güstzeit nicht ($p > 0.10$) zwischen den Gruppen FB und FP (Tab. 2).

Innerhalb der Gruppe FP war die Güstzeit bei den Tieren mit Follikelatresie (142.57 ± 19.18 Tage; $n=21$) tendenziell länger ($p = 0.08$) und bei den Kühen mit ZOF (112.32 ± 11.93 Tage; $n=25$) unverändert ($p > 0.10$) im Vergleich zu den zyklischen Kühen (111.97 ± 8.19 Tage; $n=63$). Die Güstzeit innerhalb der Gruppe FB war ebenfalls bei den Tieren mit Follikelatresie (156.00 ± 27.92 Tage; $n=8$) länger ($p = 0.04$) und bei den ZOF-Kühen (102.58 ± 15.79 Tage; $n=12$) unverändert ($p > 0.10$) im Vergleich zu den zyklischen Kühen (104.10 ± 6.01 Tage; $n=84$).

Erfolgte die Diagnose und Behandlung von ZOF bereits am Tag 7 ($n=27$), führte dies mit 100.33 ± 10.62 Tagen zu einer kürzeren Güstzeit ($p = 0.04$) als eine Therapie am Tag 21 (142.33 ± 18.41 Tage; $n=10$).

Der Besamungsindex unterschied sich ebenfalls nicht ($p > 0.10$) zwischen der Behandlungs- und der Placebogruppe (Tab. 2). Bei gesonderter Betrachtung der primiparen und pluriparen Tiere konnte weder bei der Güstzeit noch beim Besamungsindex ein Unterschied ($p > 0.10$) zwischen den Gruppen FB und FP festgestellt werden.

2. Gelbkörpergruppen

Insgesamt 239 Kühe mit mindestens einem funktionellen Gelbkörper wurden zwischen Tag 28 und 35 p.p. zufällig in die Gruppen GB ($n=119$) und GP ($n=120$) eingeteilt. Der Anteil an Brown Swiss, Fleckvieh, Holstein und Holsteinkreuzungen unterschied sich nicht ($p > 0.10$) zwischen den Gruppen GB (45.4%, 23.5%, 26.9% und 4.2%) und GP (50.0%, 20.8%, 27.5% und 1.7%). Auch die Anzahl bisheriger Kalbungen war in den Gruppen GB und GP gleich hoch ($p > 0.10$; Tab. 3). Ausserdem konnte kein Unterschied ($p > 0.10$) in der Häufigkeit des Auftretens einer Endometritis im Zusammenhang mit der letzten Abkalbung, sowie in der durchschnittlichen Milchleistung der ersten 3 Probemelkungen p.p. zwischen den Gruppen GB und GP festgestellt werden (Tab. 3). Die Erstuntersuchung der Tiere fand in den Gruppen GB und GP am Tag 31.35 ± 0.24 (MW \pm SEM) bzw. 30.79 ± 0.23 statt ($p = 0.09$).

Die Inzidenz persistierender Corpora lutea während der ersten 24 Tage nach einer Cloprostenol- bzw. Placebo-Gabe war in der Gruppe GB deutlich niedriger ($p < 0.0001$) als in der Gruppe GP (Tab. 3). Bei gesonderter Betrachtung primiparer und pluriparer Tiere der Gruppen GB bzw. GP konnte die reduzierte ($p = 0.0002$) Inzidenz von PLP ausschliesslich bei den pluriparen Tieren der Gruppe GB festgestellt werden.

Am Tag 24 unterschied sich der Ovarbefund zwischen den Gruppen GB und GP. Während der Anteil an Corpora lutea mit 91.7% in der Gruppe GP höher ($p < 0.0001$) war als in Gruppe GB (65.3%), erwies sich der Anteil an Follikeln mit einem Durchmesser zwischen 12 und 25 mm in Gruppe GB (22.0%) als höher ($p = 0.0001$) im Vergleich zur Gruppe GP (5.0%). Bis zum Tag 24 entwickelten mehr ($p = 0.01$) Tiere in der Gruppe GB ZOF als in der Gruppe GP (Tab. 3). Eine tendenziell höhere ($p = 0.09$) Inzidenz von ZOF in der Gruppe GB als in der Gruppe GP konnte nur bei den pluriparen, aber nicht bei den primiparen Tieren nachgewiesen werden.

Innerhalb der Gruppe GP entwickelte ein deutlich höherer ($p < 0.0001$) Anteil der Kühe mit einer Endometritis PLP (66.7%; $n=8/12$) als bei den restlichen Kühen ohne peripartale Störung (12.0%; $n=13/108$). Von den 3 Primipara mit PLP hatte keine eine Endometritis, während 8 der 18 Pluripara (44.4%) mit PLP betroffen waren.

Bei den Tieren der Gruppe GP, die in dieser Studie an der Milchleistungsprüfung teilnahmen, produzierten die PLP-Kühe ($n=20$) mit 35.03 ± 1.91 kg im Durchschnitt über 5 kg mehr ($p = 0.006$) Milch als die Kühe ohne PLP (29.82 ± 0.75 kg; $n=95$). Der Milchleistungspeak wurde sowohl bei den Kühen mit, als auch bei den Kühen ohne PLP während des zweiten Probemelkens erreicht.

Die Anzahl der bisherigen Abkalbungen war bei den PLP-Kühen in Gruppe GP ($n=21$) mit 3.95 ± 0.48 Laktationen durchschnittlich um fast 1.5 Abkalbungen höher ($p = 0.008$) als bei den Kühen ohne PLP (2.47 ± 0.16 ; $n=99$). Es befanden sich 85.7% ($n=18/21$) der PLP-Kühe der Gruppe GP mindestens in der zweiten Laktation, während nur 14.3% ($n=3/21$) der Tiere primipar war. Ausserdem war der Anteil an Tieren mit mindestens vier Abkalbungen in Gruppe GP bei den PLP-Kühen (57.1%; $n=12/21$) höher ($p = 0.0002$) als bei den Kühen ohne PLP (18.2%; $n=18/99$). Von den insgesamt 30 Kühen mit 4 und mehr Laktationen entwickelten 40.0% ($n=12/30$)

persistierende Corpora lutea, während dies nur bei 8.6% (n=3/35) der primiparen Tiere der Fall war.

Sämtliche PLP-Kühe in der Gruppe GP zeigten an mindestens zwei der Tage 0 (90.5%), 3 (90.5%), 7 – 17 (81.0%) oder 24 (85.7%) einen Follikel mit einem Durchmesser > 12 mm. Im Zeitraum der erwarteten Luteolyse (Tage 7 – 17 und 24) hatte jede Kuh mindestens einmal einen solchen Follikel. Am Tag 24 konnte bei allen PLP-Kühen ein Corpus luteum festgestellt werden, während die Tiere ohne PLP zu 76.9% (n=166/216) ein Corpus luteum und zu 15.3% (n=33/216) einen Follikel >12 mm aufwiesen.

Der Zeitpunkt der Erstbesamung unterschied sich nicht ($p > 0.10$) zwischen den Kühen der Gruppen GB und GP (Tab. 3). Tiere mit PLP (n=22) zeigten allerdings unabhängig von der Gruppe eine verlängerte ($p = 0.05$) Rastzeit (70.95 ± 4.15 Tage) im Vergleich zu Kühen ohne PLP (64.44 ± 1.26 Tage; n=211).

Der Erstbesamungserfolg war in Gruppe GB höher ($p = 0.0003$) als in der Gruppe GP (Tab. 3), wobei dieser Unterschied zwischen den Gruppen GB und GP bei gesonderter Berücksichtigung der Parität nur bei den pluriparen ($p = 0.001$) und nicht bei den primiparen Tieren ($P > 0.10$) bestätigt werden konnte. Entsprechend dem jeweiligen Ovarbefund am Tag 24 wurden in der Gruppe GB 28.4% (n=25/88) bzw. 71.6% (n=63/88) und in der Gruppe GP 6.5% (n=6/92) bzw. 93.5% (n=86/92) der Tiere nach einer spontanen bzw. induzierten Brunst besamt. Der Erfolg der Erstbesamung unterschied sich dabei weder in der Gruppe GB (58.3% vs. 56.9%) noch in der Gruppe GP (33.3% vs. 37.7%) zwischen spontaner und induzierter Brunst ($p > 0.10$).

Insgesamt wurden in Gruppe GB 91.6% und in Gruppe GP 88.3% der Kühe trächtig ($p > 0.10$). Von den 10 (GB) und 14 (GP) vorzeitigen Abgängen war mit 5 bzw. 7 Abgängen jeweils die Hälfte ($p > 0.10$; Tab. 3) durch ein mehrfach erfolgloses Besamen bedingt (davon 1 bzw. 4 Uterus-assoziierte Fälle), während die restlichen Tiere aufgrund erhöhter Zellzahl (1x GB, 2x GP), zu geringer Milchleistung (1x GB, 2x GP), Paratuberkulose (1x GB), Reticuloperitonitis traumatica (1x GB), Blutung in die Bauchhöhle (1x GP), schlechter Klauengesundheit (1x GB), Beckenbruch (1x GP) und Verkauf zur Zucht (1x GP) aus der Studie ausschieden. Innerhalb der Gruppe

GP war der Anteil fruchtbarkeitsbedingter Abgänge bei PLP-Kühen mit 19.1% (n=4/21) deutlich höher ($p = 0.02$) als bei Tieren ohne PLP (3.0%; n=3/99). Eine höhere ($p = 0.002$) Abgangsrate aufgrund von Fruchtbarkeitsproblemen in der Gruppe GP wurde ebenfalls bei Tieren mit (33.3%; n=4/12) im Vergleich zu Tieren ohne Endometritis (2.8%; n=3/108) beobachtet.

Die Güstzeit war bei den erfolgreich besamten Tieren der Gruppe GB mehr als 10 Tage kürzer ($p = 0.01$) als in der Gruppe GP (Tab. 3). Der Anteil an Kühen mit einer Güstzeit ≥ 100 Tagen erwies sich dabei in Gruppe GB mit 27.5% (n=30/109) als tendenziell geringer ($p = 0.08$) im Vergleich zur Gruppe GP (38.7%; n=41/106). Innerhalb der Gruppe GP unterschied sich die Güstzeit nicht ($p > 0.10$) zwischen Kühen mit (101.59 ± 9.25 Tage; n=17) und ohne PLP (101.78 ± 5.74 Tage; n=89), während Tiere mit einer Endometritis (145.13 ± 32.71 Tage; n=8) eine deutlich längere ($p = 0.04$) Güstzeit aufwiesen als Tiere ohne peripartale Störung (98.20 ± 4.65 Tage; n=98). Tiere mit einer solchen Störung zeigten zudem häufiger ($p = 0.05$) eine Güstzeit von mindestens 100 Tagen (75.0%; n=6/8) als Tiere mit ungestörtem Puerperium (35.7%; n=35/98).

Durchschnittlich wurden pro Gravidität in der Gruppe GP 0.43 Besamungen mehr ($p = 0.008$) benötigt als in der Gruppe GB (Tab. 3). Bei gesonderter Betrachtung primiparer bzw. pluriparer Tiere der Gruppen GB und GP konnten sowohl die verkürzte Güstzeit ($p = 0.03$), als auch der reduzierte Besamungsindex ($p = 0.003$) ausschliesslich bei den pluriparen Tieren der Gruppe GB festgestellt werden (Tab. 3).

Tab. 3. Laktationsnummer, Anteil an Tieren mit einer Endometritis, Milchmenge der ersten drei Probemelkungen post partum, prozentualer Anteil an Tieren mit verlängerter Lutealphase (PLP) und zystischen Ovarfollikeln (ZOF) bis Tag 24 sowie mit fruchtbarkeitsbedingtem Ausscheiden, Dauer von der Kalbung bis zur ersten Besamung, prozentualer Anteil an Tieren mit erfolgreicher Erstbesamung, Dauer von der Kalbung bis zur Konzeption und Anzahl benötigter Besamungen pro Trächtigkeit bei den Kühen der Gruppen GB und GP. Es sind jeweils die Mittelwerte (\pm SEM) angegeben.

^{a,b,A,B} Mit unterschiedlichen Buchstaben gekennzeichnete Werte einer Zeile unterscheiden sich (^{a,b} $p \leq 0.05$; ^{A,B} $0.05 < p \leq 0.10$) im Vergleich aller bzw. der primiparen oder pluriparen Tiere zwischen den Gruppen GB und GP.

	Gruppe GB			Gruppe GP		
	total (n=119)	primipar (n=35)	pluripar (n=84)	total (n=120)	primipar (n=35)	pluripar (n=85)
Laktationsnummer	2.73 \pm 0.18	1	3.45 \pm 0.20	2.73 \pm 0.17	1	3.45 \pm 0.19
Anteil Endometritis [%]	10.1	0	14.3	10.0	8.6	10.6
Milchmenge (\emptyset 3 Probemelkungen) [kg]	31.26 \pm 0.72	27.53 \pm 1.04 ^A	32.78 \pm 0.87	30.72 \pm 0.72	25.29 \pm 0.77 ^B	33.10 \pm 0.86
Inzidenz PLP bis Tag 24 [%]	1.7 ^a	0	2.4 ^a	17.5 ^b	8.6	21.2 ^b
Inzidenz ZOF bis Tag 24 [%]	11.8 ^a	11.4	11.9 ^A	3.3 ^b	0	4.7 ^B
Anteil fruchtbarkeitsbedingter Abgänge [%]	4.2	0	6.0	5.8	0	8.2
Rastzeit [Tage]	65.09 \pm 1.97	63.41 \pm 1.69	65.79 \pm 2.70	65.01 \pm 1.42	64.29 \pm 2.50	65.32 \pm 1.73
Erstbesamungserfolg [%]	63.3 ^a	55.9	66.7 ^a	38.7 ^b	37.1	39.4 ^b
Güstzeit [Tage]	91.28 \pm 4.77 ^a	91.53 \pm 8.46	91.16 \pm 5.81 ^a	101.75 \pm 5.03 ^b	103.20 \pm 10.23	101.03 \pm 5.62 ^b
Besamungsindex	1.65 \pm 0.10 ^a	1.71 \pm 0.18	1.63 \pm 0.13 ^a	2.08 \pm 0.12 ^b	2.09 \pm 0.23	2.07 \pm 0.14 ^b

VIII. Diskussion

1. Follikelgruppen

In der vorliegenden Studie konnte die Inzidenz von ZOF während eines Zeitintervalls von 21 Tagen durch die einmalige Applikation des GnRH-Analogons Buserelin zwischen den Tagen 28 und 35 p.p. von 21.9% auf 11.0% gesenkt werden. Dieses Ergebnis entsprach in etwa einer früheren Studie von Bostedt *et al.* (1980), bei der die Applikation von Buserelin (in doppelter Dosierung) zwischen Tag 10 und 12 p.p. bei Kühen mit Retentio secundinarum zu einer signifikanten Reduktion der ZOF-Inzidenz (zwischen Tag 30 p.p. und einer erneuten Konzeption) von 26.5% auf 10.1% führte. Die Inzidenz von ZOF bei den Placebo-Kühen der aktuellen Studie (21.9%) lag hierbei im Bereich der bereits in anderen Studien (Lopez-Gatius *et al.* 2002, Kim *et al.* 2005, Jackson *et al.* 2011) publizierten Inzidenzen. Ein direkter Vergleich mit anderen Arbeiten erscheint allerdings schwierig, da zum einen in der vorliegenden Studie Kühe mit einem Follikeldurchmesser von mehr als 25mm bei der Erstuntersuchung ausgeschlossen wurden, und zum anderen relativ hohe Diametervorgaben (> 25 mm) bei der Definition von ZOF im Vergleich zu anderen Studien verwendet wurden. Interessanterweise konnte die beschriebene Senkung der ZOF-Inzidenz nach der Gabe eines GnRH-Analogons ausschliesslich bei den pluriparen Tieren beobachtet werden. Die Ursache hierfür liegt in der höheren Zysteninzidenz bei den nur mit Placebo behandelten pluriparen (27.9%) im Vergleich zu den primiparen Tieren (10.0%). Aufgrund der *a priori* geringen Inzidenz von ZOF bei den primiparen Tieren, konnte bei diesen durch eine Ovulationsinduktion keine weitere signifikante Senkung der Inzidenz erreicht werden.

Neben der geringeren Inzidenz von ZOF konnte in der Gruppe FB im Vergleich zur Gruppe FP auch eine signifikant geringere Inzidenz von Azyklen beobachtet werden, die nicht auf ZOF sondern einer Follikelatresie beruhten (8.5% vs. 21.0%). Dieser Effekt einer GnRH-Gabe wurde bei der frühen Behandlung der Tiere mit Retentio secundinarum in der Studie von Bostedt *et al.* (1980) nicht beobachtet (10.1% vs. 14.3%). Im Gegensatz zu ZOF war dieser Effekt ausserdem nur bei den primiparen Tieren zu beobachten, da pluripare Tiere von vornherein nur eine geringe Inzidenz von Follikelatresien aufwiesen.

Der Anteil an ZOF war bei den Fleckviehkühen in der vorliegenden Studie nicht höher als bei Kühen der Rassen Brown Swiss und nur tendenziell höher als bei Kühen der Rasse Holstein bzw. Holsteinkreuzungen. In einer früheren Studie von Bijmolt *et al.* (2012) konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von ZOF zwischen den verschiedenen Rassen beobachtet werden.

Kühe der Placebo-Gruppe mit Endometritis litten in der vorliegenden Studie signifikant häufiger unter ZOF als Kühe mit ungestörtem Puerperium (58.3% vs. 17.8%). Diese Beobachtung stimmt mit anderen Studien überein, bei denen ein 1.9-fach höheres Risiko für ZOF bei Kühen mit abnormalem Puerperium (Lopez-Gatius *et al.* 2002) bzw. ein 2.43-fach höheres Risiko für ZOF bei Kühen mit Endometritis (Kim *et al.* 2005) beobachtet wurden. Die Unterschiede im Ausmass der Risikoerhöhung zwischen den verschiedenen Studien könnten darin begründet sein, dass die Einschlusskriterien für Puerperalstörungen variierten. So wurden bei Lopez-Gatius *et al.* (2002) auch Kühe mit Ketonurie oder Zwillingsgeburten der Gruppe „abnormales Puerperium“ zugeteilt.

Innerhalb der Placebo-Gruppe unterschied sich die durchschnittliche Milchleistung der ersten 3 Probemelkungen (PM) nicht signifikant zwischen den Tieren mit und ohne ZOF. Auch die Höhe des Milchpeaks war in beiden Gruppen gleich, während der Zeitpunkt des Auftretens bei ZOF-Kühen durchschnittlich früher (1. PM) stattfand als bei Kühen ohne ZOF (2. PM). Diese Ergebnisse stehen teilweise im Widerspruch zu den Untersuchungen von Lopez-Gatius *et al.* (2002) und Gundling *et al.* (2009), die eine höhere Tagesmilchleistung als Risikofaktor für ZOF identifizierten. Ein fehlender Unterschied in der Milchleistung bedeutet allerdings nicht, dass die Stoffwechselsituation bei den Kühen mit und ohne ZOF in der vorliegenden Studie gleich war. Das frühere Erreichen des Milchpeaks bei den Tieren mit ZOF könnte darauf hindeuten, dass bei diesen Tieren die höchste Milchleistung in einem Zeitraum auftrat, der hinsichtlich der Energiebilanz besonders unvorteilhaft ist.

Der Anteil primiparer Tiere war bei den Placebo-Kühen mit ZOF signifikant geringer als bei denen ohne ZOF (15.4% vs. 38.7%). Auch Lopez-Gatius *et al.* (2002) konnten zeigen, dass pluripare Kühe 1.4-mal häufiger an ZOF erkrankten als primipare Tiere. Sie erklärten dieses Phänomen unter anderem mit der erhöhten metabolischen Beanspruchung der Pluripara durch die vorangegangene Laktation, sowie mit der höheren Anzahl an Spontanheilungen von ZOF bei den Primipara. Der zweite Erklä-

rungsversuch kann auf die vorliegende Studie nicht angewendet werden, da hier keine Spontanheilung der Kühe mit ZOF abgewartet wurde.

Bei Tieren der Gruppe FP mit einer Follikelatresie fiel demgegenüber auf, dass hier zu zwei Dritteln primipare Tiere betroffen waren. Eine ähnliche Entdeckung wurde von Petersson *et al.* (2006b) gemacht, in deren Studie primipare Kühe 14.8 bzw. 18.1 Tage länger bis zum erstmaligen Auftreten lutealer Aktivität p.p. benötigten als zweit- bzw. mehrlaktierende Kühe. Entsprechend unseren Ergebnissen lässt die vorliegende Studie damit die Schlussfolgerung zu, dass die Ursache für das Bestehen eines anovulatorischen Zustands bei Erstlaktierenden meist in einer Follikelatresie liegt, während bei pluriparen Tieren ZOF im Vordergrund steht.

Das Intervall zwischen Abkalbung und Erstbesamung konnte durch die Behandlung in der Gruppe FB signifikant um mehr als 5 Tage im Vergleich zur Gruppe FP verkürzt werden. Die so erzielte Rastzeit von 62 Tagen lässt sich allerdings nicht mit den Ergebnissen bisheriger Studien vergleichen, da in der vorliegenden Studie je nach Ovarbefund an den Tagen 7 und 21 nach GnRH- bzw. Placebo-Gabe gemäss einem standardisierten Behandlungsschema vorgegangen wurde, um jeweils eine möglichst zeitnahe Besamung zu ermöglichen. Die längere Rastzeit in der Gruppe FP lässt sich daher vor allem auf die azyklischen Tiere (mit oder ohne ZOF) zurückführen, die am Tag 21 nach der Placebo-Gabe nicht direkt besamt werden konnten, sondern meist zuvor erneut mit GnRH behandelt wurden.

Innerhalb der Placebo-Gruppe war die Rastzeit bei Tieren mit einer Endometritis fast 14 Tage kürzer als bei Tieren ohne Störung des Puerperiums. Diese Beobachtung wird erklärbar, wenn man bedenkt, dass 58.3% der Kühe mit gestörtem Puerperium nach 7 (85.7%) bzw. 21 Tagen (14.3%) ZOF entwickelten. Somit wurde bei diesen Tieren ZOF überwiegend bereits am Tag 7 diagnostiziert und behandelt, was zu einer verkürzten Rastzeit bei diesen Tieren führte. Auch die verlängerte Rastzeit bei Tieren der Gruppen FB und FP mit einer Follikelatresie im Vergleich zu zyklischen Tieren und der gleichzeitig fehlende Unterschied in der Dauer der Rastzeit zwischen ZOF- und zyklischen Tieren, lässt sich über die frühzeitige Behandlung von ZOF entsprechend dem Versuchsplan dieser Studie erklären.

Obwohl die Inzidenz von ZOF und die Rastzeit der Kühe durch die Gabe eines GnRH-Analogons zwischen den Tagen 28 und 35 p.p. reduziert werden konnten,

unterschieden sich der Besamungserfolg und -index sowie die Günstzeit nicht signifikant zwischen den Gruppen FB und FP. Die nicht signifikant reduzierte Günstzeit bei den Tieren der Gruppe FB könnte darin begründet sein, dass in dieser Gruppe Kühe mit einer Follikelatresie im Vergleich zu zyklischen Kühen eine um 50 Tage verlängerte Günstzeit aufwiesen, sodass ein ansonsten positiver Effekt der Behandlung mit GnRH eventuell durch diese Tiere abgeschwächt worden ist. Demgegenüber zeigten die Tiere mit einer Follikelatresie in der Placebogruppe nur eine tendenziell um 30 Tage verlängerte Günstzeit verglichen mit den zyklischen Tieren. Durch die ungleiche Verlängerung der Günstzeit bei den Tieren mit Follikelatresien in den Gruppen FB und FP kommt es vermutlich zur Angleichung der Günstzeiten beider Gruppen. Der ausbleibende positive Effekt einer GnRH-Gabe auf den Besamungserfolg und -index in der Gruppe FB lässt sich mit der in beiden Gruppen vorgenommenen, frühzeitigen Behandlung von ZOF erklären.

In der vorliegenden Studie betrug die Günstzeit innerhalb der Placebogruppe sowohl bei den zyklischen als auch bei den ZOF-Kühen, die sofort bei der Diagnosestellung therapiert wurden, 112 Tage. Im Gegensatz dazu konnte in einer Studie von Hooijer *et al.* (2001), in der 15562 unbehandelte Laktationen untersucht wurden, eine signifikant verlängerte Günstzeit bei ZOF-Tieren im Vergleich zu zyklischen Kühen sowohl in der ersten (166 vs. 125 Tage), zweiten (153 vs. 117 Tage) als auch in der mindestens dritten (139 vs. 113 Tage) Laktation festgestellt werden. Die Günstzeiten der ZOF- und zyklischen Kühe der vorliegenden Studie lagen somit in der Grössenordnung der Günstzeiten zyklischer Tiere bei Hooijer *et al.* (2001). Diese Beobachtung unterstützt die oben genannte Vermutung, dass die sofortige Therapie von ZOF in der aktuellen Studie eine Verlängerung der Günstzeit im Vergleich zu zyklischen Kühen erfolgreich verhindern konnte.

Bei gesonderter Betrachtung derjenigen Kühe der Placebogruppe, bei denen ZOF erst 21 Tage nach der Erstuntersuchung (Tag 49 – 56 p.p.) diagnostiziert und therapiert wurde (n=6), betrug die Günstzeitverlängerung 35 Tage im Vergleich zu den zyklischen Kühen (147 vs. 112 Tage), wobei dieser Unterschied nicht signifikant war. In einer vergleichbaren Studie (Kim *et al.* 2005), in der Kühe mit ZOF 56 Tage p.p. mit GnRH (FTZ) bzw. PGF_{2α} (FLZ) behandelt wurden, war die Günstzeit trotz der Therapie sogar um 77 Tage verlängert (210 vs. 133 Tage). Eine deutlich geringere Günstzeitverlängerung um 14 Tage (128 vs. 114 Tage) wurde bei Kühen mit ZOF in der Studie von Gundling *et al.* (2009) festgestellt, in der diese Tiere zwischen Tag 55 und

60 einem OvSynch-Programm unterzogen wurden. Die in der aktuellen Studie beobachtete Güstzeit bei einem Auftreten von ZOF am Tag 21 nach der Erstuntersuchung (8. Woche p.p.) scheint demnach im Mittelfeld vergleichbarer früherer Studien zu liegen.

Da die Kühe, bei denen ZOF bereits am Tag 7 diagnostiziert und behandelt wurde, eine um über 40 Tage kürzere Güstzeit aufwiesen als Kühe, bei denen dies erst am Tag 21 geschah, scheint eine frühzeitige Intervention bei ZOF vorteilhaft für die Reproduktionsleistung zu sein.

Zusammenfassend führte die prophylaktische Verabreichung eines GnRH-Analogons bei Kühen mit einem dominanten Follikel zwischen den Tagen 28 und 35 p.p. zu einer signifikanten Reduktion der Inzidenz zystischer Ovarfollikel. Bei zusätzlicher Untersuchung auf ZOF und sofortiger Therapie zwischen den Tagen 35 und 42 bzw. 49 und 56 p.p. lässt sich mit diesem Eingriff allerdings keine weitere Verbesserung des Erstbesamungserfolgs, des Besamungsindex oder eine Verkürzung der Güstzeit erreichen.

2. Gelbkörpergruppen

Die Inzidenz von persistierenden Gelbkörpern konnte durch die Applikation von synthetischem PGF_{2α} zwischen den Tagen 28 und 35 p.p. deutlich gesenkt werden. In der Placebo-Gruppe lag die Inzidenz von PLP bei dieser Studie mit 17.5% im unteren Durchschnitt der Ergebnisse bereits bekannter Studien (Opsomer *et al.* 2000, Shrestha *et al.* 2004b, Kafi *et al.* 2012). Dabei muss beachtet werden, dass in den zitierten Studien der Progesteronspiegel der Kühe über mindestens 2 Brunstzyklen verfolgt wurde, während in der vorliegenden Studie nur ein Intervall von 25 Tagen untersucht wurde. Möglicherweise wäre das Auftreten von PLP auch in dieser Studie höher gewesen, wenn die Kühe über mehrere Zyklen untersucht worden wären. Da der Zeitpunkt der letzten Ovulation vor der Erstuntersuchung zwischen den Tagen 28 und 35 p.p. nicht bekannt war, ist ausserdem nicht auszuschliessen, dass einige zu diesem Zeitpunkt schon länger bestehende Corpora lutea aufgrund einer Luteolyse innerhalb der 24 Tage nach der Erstuntersuchung nicht als ursprünglich persis-

tierende CL erkannt wurden und die Inzidenz von PLP daher in dieser Studie zu niedrig eingeschätzt wurde.

Die ausschliessliche Beobachtung der reduzierten Inzidenz von PLP bei den pluriparen Tieren der Gruppe GB, lässt sich damit erklären, dass die Inzidenz von PLP in der Gruppe GP bei den primiparen Tieren mit 8.6% von vornherein viel niedriger war als bei den Pluripara (21.2%), sodass die Behandlung in Gruppe GB nicht zu einer weiteren signifikanten Reduktion führte.

Die höhere Inzidenz von ZOF bei den Tieren der Gruppe GB beruht wahrscheinlich auf der frühzeitigen Induktion der Luteolyse zu einem Zyklusstand, an dem kein sprungbereiter, dominanter Follikel vorliegt. Die anschliessenden Phasen niedriger und dann ansteigender Progesteronkonzentrationen führen vermutlich erst zu einem starken Wachstum und nachfolgend zur verhinderten Ovulation und Persistenz des Follikels. In mehreren Studien (Savio *et al.* 1993a, Savio *et al.* 1993b, Pfeifer *et al.* 2009) konnten niedrige Progesteronkonzentrationen bereits mit einer übermässigen Grössenzunahme und Persistenz dominanter Follikel in Zusammenhang gebracht werden. Es wird vermutet, dass niedrige Progesteronkonzentrationen zu einer hochfrequenten Ausschüttung von Luteinisierendem Hormon führen und dadurch ein anhaltendes Wachstum dominanter Follikel bedingen (Savio *et al.* 1993a).

Die Inzidenz von Endometritiden betrug in dieser Studie 10.0% und war damit vergleichbar hoch wie die von Hommeida *et al.* (2005) und Petersson *et al.* (2006a) publizierten Inzidenzen von 14.3 bzw. 6.4%. In der vorliegenden Studie entwickelten 66.7% der Kühe mit einer Endometritis persistierende Corpora lutea, während PLP nur bei 12.0% der restlichen Tiere auftrat. Diese Beobachtung deckte sich mit den Ergebnissen zweier Studien von Shrestha *et al.* (2004a) und Shrestha *et al.* (2004b), in denen die Inzidenz von eitrigem vaginalen Ausfluss bei 37 bzw. 38.6% lag. In der zuletzt genannten Studie betrug der Anteil an PLP bei Kühen mit vs. ohne vaginalem Ausfluss, inkompletter Involution des Uterus, Metritis/Pyometra bzw. abnormem zerviko-vaginalen Ausfluss 65.6 vs. 21.6%, 49.2 vs. 9.1%, 82.4 vs. 28.1% bzw. 64.7 vs. 20.0%. Somit konnte in der vorliegenden Studie das Vorliegen einer Endometritis als ein massgeblicher Risikofaktor für das Auftreten von PLP bestätigt werden.

Zur Untersuchung weiterer Risikofaktoren für PLP wurden in der vorliegenden Studie Kühe der Placebo-Gruppe mit und ohne PLP verglichen. Von den Tieren der Gruppe GP, die an einer Milchleistungsprüfung teilnahmen, produzierten die PLP-Kühe im Durchschnitt über 5 kg mehr Milch als die Kühe ohne PLP. Diese Beobachtung

stimmt mit den Ergebnissen von Kafi *et al.* (2012) und Hommeida *et al.* (2005) überein, die eine erhöhte Milchmenge als Risikofaktor für PLP identifizierten. Der Milchleistungspeak wurde in der vorliegenden Studie sowohl bei den PLP-Kühen als auch bei den Tieren ohne PLP während des zweiten Probemelkens erreicht. Da zwischen den Probemelkungen in dieser Studie durchschnittlich 33 Tage lagen, konnten weder ein späterer (Kafi *et al.* 2012) noch ein früherer (Taylor *et al.* 2003) Milchleistungspeak bei PLP-Kühen in Studien mit mindestens einmal wöchentlicher Messung bestätigt werden.

Die PLP-Kühe der Gruppe FP hatten fast 1.5 Abkalbungen mehr als die Kühe ohne PLP. Diese Beobachtung entspricht den Ergebnissen der Studie von Pushpakumara *et al.* (2003), in der PLP-Kühe im Durchschnitt sogar 3 Abkalbungen mehr aufwiesen als normal zyklische Tiere (5.7 vs. 2.7). Von den Kühen, die bereits vier oder mehr Abkalbungen erreicht hatten, entwickelten in der vorliegenden Studie 40.0% PLP. Damit war der Anteil an PLP-Tieren bei den mindestens Viertlaktierenden fast 5-mal höher als bei den Primiparen mit 8.6%. In Übereinstimmung damit belegten die Ergebnisse von Opsomer *et al.* (2000), dass bei Kühen ab der 4. Laktation ein 2.5-mal höheres Risiko für eine Erkrankung an PLP besteht als bei Primiparen. Ein Vergleich der Kühe mit und ohne PLP zeigte, dass sich 57.1% der PLP-Kühe, aber nur 18.2% der Kühe ohne PLP in der mindestens vierten Laktation befanden. Dies entspricht einer Studie von Samaruetel *et al.* (2008), in der 54% der Kühe mit PLP bereits mindestens die 5. Laktationsnummer erreicht hatten, wobei dies nur bei 18% der Kühe ohne PLP der Fall war.

Als weiterer Risikofaktor für PLP gelten geringe Östradiolspiegel, die für eine verzögerte Luteolyse verantwortlich gemacht werden. In der vorliegenden Studie wurde der Östradiolspiegel allerdings nicht bestimmt, sodass nur indirekt über die Follikelgrösse auf die Östradiolkonzentration geschlossen werden konnte. Dabei wird angenommen, dass kleinere Follikel geringere Mengen an Östradiol produzieren als grössere (Wilson *et al.* 1998b). In der vorliegenden Studie konnten bei allen PLP-Kühen der Gruppe GP im Laufe des 24-tägigen Untersuchungszeitraums mindestens zweimal im Abstand von mehr als 10 Tagen ein oder mehrere Follikel ≥ 12 mm gemessen werden, sodass die Follikelgrösse hier nicht als Erklärung für das Auftreten von PLP herangezogen werden konnte. Neben der Synthese beeinflusst allerdings auch der Abbau von E_2 dessen Konzentration im Blut. Bei Kühen mit erhöhter Milchleistung (dies waren in der vorliegenden Studie meist PLP-Kühe) besteht aufgrund der erhöh-

ten Aufnahme an Trockensubstanz und der damit verbundenen höheren metabolischen Abbaurate und vermehrten Leberdurchblutung (Kafi *et al.* 2012) auch eine erhöhte Clearance von E₂ (Sangsritavong *et al.* 2002, Sartori *et al.* 2004, Roche 2006), obwohl am Ovar gleich große Follikel vorhanden sind.

In den Gruppen GB und GP war die Rastzeit ähnlich lang. Dieses Ergebnis ist jedoch nicht verwunderlich, da das Versuchsdesign dafür sorgte, dass bei allen Tieren entsprechend ihrem Ovarbefund am Tag 24 nach der Erstuntersuchung mittels eines standardisierten Behandlungsschemas baldmöglichst eine Brunst induziert und nachfolgend eine Besamung durchgeführt wurde. Die Rastzeitverlängerung bei den PLP-Tieren im Vergleich zu Kühen ohne PLP beruht wahrscheinlich darauf, dass alle PLP-Tiere am Tag 24 als Ovarbefund ein CL vorliegen hatten. Während bei diesen Tieren also zuerst die Induktion einer Luteolyse erfolgen musste, lag bei 15.3% der Tiere ohne PLP zu diesem Zeitpunkt bereits ein präovulatorischer Follikel vor, sodass diese früher besamt werden konnten.

Obwohl die Erstbesamung in den Gruppen GB und GP im gleichen zeitlichen Abstand zur Kalbung stattfand, war ihr Erfolg in Gruppe GB um fast 25% besser als in Gruppe GP (63.3 vs. 38.7%). Da seit längerer Zeit bekannt ist, dass eine mittels PGF_{2α} induzierte Luteolyse vor der Besamung auch bei nachweislich brünstigen Tieren im Vergleich zur einfachen Besamung nach Brunstbeobachtung einen negative Effekt auf die Konzeptionsrate ausübt (Stevenson *et al.* 1987), wurde der Erfolg einer Besamung nach spontaner bzw. induzierter Brunst in der vorliegenden Studie verglichen. Dabei konnte allerdings in beiden Gruppen kein Unterschied festgestellt werden. Es wird daher vermutet, dass die frühzeitig induzierte Luteolyse zwischen Tag 28 und 35 p.p. in der Gruppe GB vielmehr einen positiven Effekt auf die Selbstreinigung und Vorbereitung des Uterus für eine erneute Trächtigkeit ausübt. Bereits in einer älteren Studie (Etherington *et al.* 1985) konnte nach einer Cloprostenol-Gabe am Tag 24 p.p. eine verkürzte Günstzeit beobachtet werden, die mit dem erhöhten Uteruston aufgrund der Brunstinduktion und dem daraus resultierenden Reinigungseffekt des Uterus erklärt wurde. In einer Studie von Young *et al.* (1984) wurde bei Kühen nach einer routinemässigen Gabe von Dinoprost zwischen 14 und 28 Tage p.p. (n=64) im Vergleich zu unbehandelten Tieren (n=64) zwar keine verkürzte Rastzeit, jedoch ein um 25% verbesserter Erstbesamungserfolg (68% vs. 43%) be-

obachtet, was sich sehr genau mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie deckt. Da der Effekt bei Young et al. (1984) unabhängig von der Präsenz eines funktionellen CL zum Zeitpunkt der PGF_{2α}-Gabe war (um 26% verbesserter Erstbesamungserfolg auch bei basalen Progesteronspiegeln), scheint ein Uterus-assoziiertes Mechanismus sehr wahrscheinlich. Demgegenüber konnte eine Behandlung mit Dinoprost an den Tagen 35 und 49 p.p. (unabhängig vom Progesteronspiegel zum Zeitpunkt der Behandlung) weder die Heilungsrate von zytologisch diagnostizierten Endometritiden sowie purulentem vaginalem Ausfluss erhöhen, noch deren negative Auswirkungen auf die Reproduktionsleistung mindern (Dubuc et al. 2011). Auch zwei aktuelle Meta-Analysen (Haimerl et al. 2012, Haimerl et al. 2013) kamen zu dem Ergebnis, dass der Beweis einer Wirksamkeit von PGF_{2α} zur Therapie der chronischen Endometritis beim Rind limitiert ist und eine durch PGF_{2α} bedingte Verbesserung der Fruchtbarkeit nicht bestätigt werden konnte. Gleichzeitig wiesen die Autoren jedoch darauf hin, dass die bislang zur Verfügung stehenden Studien nicht für eine abschliessende Bewertung ausreichen. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie, die den Effekt einer (durch prophylaktisch verabreichtes PGF_{2α}) induzierten Luteolyse zur Vermeidung von PLP in der 5. Woche p.p. untersuchte, handelte es sich bei den für die Metaanalyse verwendeten Studien allerdings um Untersuchungen zur therapeutischen Anwendung von PGF_{2α} bei Vorliegen einer Endometritis.

Innerhalb der Gruppe GP erwies sich der Anteil fruchtbarkeitsbedingter Abgänge bei Kühen mit einer Endometritis um 33.3% und bei solchen mit PLP um 19.1% erhöht im Vergleich zu gesunden Tieren. Dies entspricht dem Ergebnis einer Studie von Ranasinghe et al. (2011), in der die Anzahl an graviden Kühen nach 210 Tagen (Kühe, die bis dahin nicht gravid waren, wurden nicht mehr besamt) bei PLP-Kühen um fast 20% geringer war als bei normal zyklischen Tieren (67.8 vs. 87%).

Die Verkürzung der Güstzeit und die Reduktion des Besamungsindex in der Gruppe GB basieren auf dem erhöhten Erstbesamungserfolg, der wiederum vermutlich von der induzierten Zyklusverkürzung bei der Erstuntersuchung und dem daraus resultierenden Ovarbefund zum Zeitpunkt der frühestmöglichen Besamung abhängt. Der untergeordnete Einfluss von PLP *per se* auf die Güstzeit in der vorliegenden Studie zeigt sich auch darin, dass innerhalb der Gruppe GP Kühe mit PLP im Durchschnitt nicht später trächtig wurden als Kühe ohne PLP. Dies liegt vor allem an der ebenfalls

relativ kurzen Günstzeit der PLP-Kühe, die wiederum auf einer sofortigen Behandlung am Tag 24 (entsprechend der Ovardiagnostik) beruht. Dadurch dürften sich die fertilitätsmindernden Folgen von PLP auf ein Minimum reduziert haben.

Es wird ferner angenommen, dass sich der Reinigungseffekt auf den Uterus (auch bei sonographisch nicht sichtbarer Endometritis) durch die induzierte Verkürzung des ersten Zyklus in der Gruppe GB, verglichen mit einer späteren Brunst, vorteilhaft auf die Günstzeit auswirkt. Diese Annahme wird dadurch unterstützt, dass bei Kühen mit einer Endometritis innerhalb der Gruppe GP sowohl die Günstzeit verlängert als auch der Anteil an Tieren mit einer Günstzeit von mindestens 100 Tagen erhöht waren. Auch der höhere Prozentsatz Uterus-assoziiierter Abgänge in Gruppe GP im Vergleich zur Gruppe GB deutet darauf hin, dass in der Placebo-Gruppe trotz einer ebenfalls relativ frühzeitigen Brunstinduktion (Tag 52 – 59 p.p.) häufiger eine irreversible Schädigung des Endometriums eingetreten war als bei den Kühen, die in der 5. Woche p.p. mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ behandelten Tieren der Gruppe GB.

Aus der vorliegenden Untersuchung lässt sich schliessen, dass eine prophylaktische Behandlung diöstrischer Kühe mit synthetischem $\text{PGF}_{2\alpha}$ am Tag 28 – 35 p.p. zu einer signifikanten Reduktion der Inzidenz persistierender Corpora lutea führt. In Kombination mit einem standardisierten Behandlungsschema, das entsprechend dem Ovarbefund am Tag 24 eine möglichst zeitnahe Besamung erlaubt, lässt sich mit diesem Eingriff ausserdem eine signifikante Verbesserung des Erstbesamungserfolgs, der Günstzeit und des Besamungsindex erreichen.

IX. Literaturverzeichnis

Bartolome JA, Archbald LF, Morresey P, Hernandez J, Tran T, Kelbert D, Long K, Risco CA & Thatcher WW 2000 Comparison of synchronization of ovulation and induction of estrus as therapeutic strategies for bovine ovarian cysts in the dairy cow. *Theriogenology* **53** 815-825.

Bartolome JA, Silvestre FT, Kamimura S, Arteche AC, Melendez P, Kelbert D, McHale J, Swift K, Archbald LF & Thatcher WW 2005a Resynchronization of ovulation and timed insemination in lactating dairy cows I: use of the Ovsynch and Heatsynch protocols after non-pregnancy diagnosis by ultrasonography. *Theriogenology* **63** 1617-1627.

Bartolome JA, Sozzi A, McHale J, Melendez P, Arteche AC, Silvestre FT, Kelbert D, Swift K, Archbald LF & Thatcher WW 2005b Resynchronization of ovulation and timed insemination in lactating dairy cows, II: assigning protocols according to stages of the estrous cycle, or presence of ovarian cysts or anestrus. *Theriogenology* **63** 1628-1642.

Beam SW & Butler WR 1997 Energy balance and ovarian follicle development prior to the first ovulation postpartum in dairy cows receiving three levels of dietary fat. *Biol Reprod* **56** 133-142.

Beam SW & Butler WR 1999 Effects of energy balance on follicular development and first ovulation in postpartum dairy cows. *J Reprod Fertil Suppl* **54** 411-424.

Bijmolt S, Muller K, Leiding C, Hoedemaker M, Bollwein H & Kaske M 2012 [Lactational incidences of production diseases in German Fleckvieh cows of six Bavarian dairy farms]. *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere* **40** 347-358.

- Bleach EC, Glencross RG & Knight PG** 2004 Association between ovarian follicle development and pregnancy rates in dairy cows undergoing spontaneous oestrous cycles. *Reproduction* **127** 621-629.
- Borsberry S & Dobson H** 1989 Periparturient diseases and their effect on reproductive performance in five dairy herds. *Vet Rec* **124** 217-219.
- Bostedt H, Peche E & Strobl K** 1980 [The results of gonadotropin-releasing-hormone injections in cows post partum]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* **93** 184-188.
- Bosu WT & Peter AT** 1987 Evidence for a role of intrauterine infections in the pathogenesis of cystic ovaries in postpartum dairy cows. *Theriogenology* **28** 725-736.
- Braw-Tal R, Pen S & Roth Z** 2009 Ovarian cysts in high-yielding dairy cows. *Theriogenology* **72** 690-698.
- Britt JH, Harrison DS & Morrow DA** 1977 Frequency of ovarian follicular cysts, reasons for culling, and fertility in Holstein-Friesian cows given gonadotropin-releasing hormone at two weeks after parturition. *Am J Vet Res* **38** 749-751.
- Butler AA & LeRoith D** 2001 Minireview: tissue-specific versus generalized gene targeting of the igf1 and igf1r genes and their roles in insulin-like growth factor physiology. *Endocrinology* **142** 1685-1688.
- Butler WR** 2000 Nutritional interactions with reproductive performance in dairy cattle. *Anim Reprod Sci* **60-61** 449-457.
- Calder MD, Manikkam M, Salfen BE, Youngquist RS, Lubahn DB, Lamberson WR & Garverick HA** 2001 Dominant bovine ovarian follicular cysts express increased levels of messenger RNAs for luteinizing hormone receptor and 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase delta(4),delta(5) isomerase compared to normal dominant follicles. *Biol Reprod* **65** 471-476.

Calder MD, Salfen BE, Bao B, Youngquist RS & Garverick HA 1999

Administration of progesterone to cows with ovarian follicular cysts results in a reduction in mean LH and LH pulse frequency and initiates ovulatory follicular growth. *J Anim Sci* **77** 3037-3042.

Carroll DJ, Pierson RA, Hauser ER, Grummer RR & Combs DK 1990 Variability of ovarian structures and plasma progesterone profiles in dairy cows with ovarian cysts. *Theriogenology* **34** 349-370.

Cook DL, Smith CA, Parfet JR, Youngquist RS, Brown EM & Garverick HA 1990 Fate and turnover rate of ovarian follicular cysts in dairy cattle. *J Reprod Fertil* **90** 37-46.

Crane MB, Bartolome J, Melendez P, de Vries A, Risco C & Archbald LF 2006 Comparison of synchronization of ovulation with timed insemination and exogenous progesterone as therapeutic strategies for ovarian cysts in lactating dairy cows. *Theriogenology* **65** 1563-1574.

De Silva M & Reeves JJ 1988 Hypothalamic-pituitary function in chronically cystic and regularly cycling dairy cows. *Biol Reprod* **38** 264-269.

Dobson H, Ribadu AY, Noble KM, Tebble JE & Ward WR 2000 Ultrasonography and hormone profiles of adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-induced persistent ovarian follicles (cysts) in cattle. *J Reprod Fertil* **120** 405-410.

Dubuc J, Duffield TF, Leslie KE, Walton JS & Leblanc SJ 2011 Randomized clinical trial of antibiotic and prostaglandin treatments for uterine health and reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci* **94** 1325-1338.

Duchens M, Forsberg M, Edqvist LE, Gustafsson H & Rodriguez-Martinez H 1994 Effect of induced suprabasal progesterone levels around estrus on plasma concentrations of progesterone, estradiol-17beta and LH in heifers. *Theriogenology* **42** 1159-1169.

- Edmonson AJ, Lean IJ, Weaver LD, Farver T & G. W** 1989 A Body Condition Scoring Chart for Holstein Dairy Cows. *Journal of Dairy Science* **72** 68 - 78.
- Elsasser TH, Caperna TJ & Rumsey TS** 1995 Endotoxin administration decreases plasma insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-2 in Angus x Hereford steers independent of changes in nutritional intake. *J Endocrinol* **144** 109-117.
- Etherington WG, Martin SW, Dohoo IR & Bosu WT** 1985 Interrelationships between postpartum events, hormonal therapy, reproductive abnormalities and reproductive performance in dairy cows: a path analysis. *Can J Comp Med* **49** 261-267.
- Farin PW, Ball L, Olson JD, Mortimer RG, Jones RL, Adney WS & McChesney AE** 1989 Effect of *Actinomyces pyogenes* and gram-negative anaerobic bacteria on the development of bovine pyometra. *Theriogenology* **31** 979-989.
- Fourichon C, Seegers H & Malher X** 2000 Effect of disease on reproduction in the dairy cow: a meta-analysis. *Theriogenology* **53** 1729-1759.
- Garmo RT, Martin AD, Thuen E, Havrevoll O, Steinshamn H, Prestlokken E, Randby A, Eknaes M, Waldmann A & Reksen O** 2009 Characterization of progesterone profiles in fall-calving Norwegian Red cows. *J Dairy Sci* **92** 4919-4928.
- Garverick HA** 1997 Ovarian follicular cysts in dairy cows. *J Dairy Sci* **80** 995-1004.
- Gautam G, Nakao T, Yamada K & Yoshida C** 2010 Defining delayed resumption of ovarian activity postpartum and its impact on subsequent reproductive performance in Holstein cows. *Theriogenology* **73** 180-189.
- Ginther OJ, Knopf L & Kastelic JP** 1989 Temporal associations among ovarian events in cattle during oestrous cycles with two and three follicular waves. *J Reprod Fertil* **87** 223-230.

- Glanvill SF & Dobson H** 1991 Effect of prostaglandin treatment on the fertility of problem cows. *Vet Rec* **128** 374-376.
- Gossen N, Fietze S, Moesenfechtel S & Hoedemaker M** 2006 [Relationship between body condition (back fat thickness and body condition scoring) and fertility in dairy cows (German Black Pied/HF)]. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* **113** 171-172, 174-177.
- Grado-Ahuir JA, Aad PY & Spicer LJ** 2011 New insights into the pathogenesis of cystic follicles in cattle: microarray analysis of gene expression in granulosa cells. *J Anim Sci* **89** 1769-1786.
- Groehn YT & Rajala-Schultz PJ** 2000 Epidemiology of reproductive performance in dairy cows. *Anim Reprod Sci* **60-61** 605-614.
- Guemen A, Sartori R, Costa FM & Wiltbank MC** 2002 A GnRH/LH surge without subsequent progesterone exposure can induce development of follicular cysts. *J Dairy Sci* **85** 43-50.
- Guemen A & Seguin B** 2003 Ovulation rate after GnRH or PGF₂alpha administration in early postpartum dairy cows. *Theriogenology* **60** 341-348.
- Gundling N, Drews S & Hoedemaker M** 2009 Comparison of Two Different Programmes of Ovulation Synchronization in the Treatment of Ovarian Cysts in Dairy Cows. *Reprod Domest Anim*.
- Haimerl P, Arlt S & Heuwieser W** 2012 Evidence-based medicine: quality and comparability of clinical trials investigating the efficacy of prostaglandin F₂alpha for the treatment of bovine endometritis. *J Dairy Res* **79** 287-296.
- Haimerl P, Heuwieser W & Arlt S** 2013 Therapy of bovine endometritis with prostaglandin F₂alpha: a meta-analysis. *J Dairy Sci* **96** 2973-2987.

- Hamilton SA, Garverick HA, Keisler DH, Xu ZZ, Loos K, Youngquist RS & Salfen BE** 1995 Characterization of ovarian follicular cysts and associated endocrine profiles in dairy cows. *Biol Reprod* **53** 890-898.
- Hatler TB, Hayes SH, Anderson LH & Silvia WJ** 2006 Effect of a single injection of progesterone on ovarian follicular cysts in lactating dairy cows. *Vet J* **172** 329-333.
- Hatler TB, Hayes SH, Laranja da Fonseca LF & Silvia WJ** 2003 Relationship between endogenous progesterone and follicular dynamics in lactating dairy cows with ovarian follicular cysts. *Biol Reprod* **69** 218-223.
- Hatler TB, Hayes SH, Ray DL, Reames PS & Silvia WJ** 2008 Effect of subluteal concentrations of progesterone on luteinizing hormone and ovulation in lactating dairy cows. *Vet J* **177** 360-368.
- Herath S, Williams EJ, Lilly ST, Gilbert RO, Dobson H, Bryant CE & Sheldon IM** 2007 Ovarian follicular cells have innate immune capabilities that modulate their endocrine function. *Reproduction* **134** 683-693.
- Heuer C, Schukken YH & Dobbelaar P** 1999 Postpartum body condition score and results from the first test day milk as predictors of disease, fertility, yield, and culling in commercial dairy herds. *J Dairy Sci* **82** 295-304.
- Hommeida A, Nakao T & Kubota H** 2005 Onset and duration of luteal activity postpartum and their effect on first insemination conception rate in lactating dairy cows. *J Vet Med Sci* **67** 1031-1035.
- Hooijer GA, Lubbers RB, Ducro BJ, van Arendonk JA, Kaal-Lansbergen LM & van der Lende T** 2001 Genetic parameters for cystic ovarian disease in dutch black and white dairy cattle. *J Dairy Sci* **84** 286-291.

- Hooijer GA, van Oijen MAAJ, Frankena K & Noordhuizen JPTM** 2003 Milk production parameters in early lactation: potential risk factors of cystic ovarian disease in Dutch dairy cows. *Livestock Production Science* **81** 25 - 33.
- Iwakuma A, Suzuki Y, Haneishi T, Kajisa M & Kamimura S** 2008 Efficacy of intravaginal progesterone administration combined with prostaglandin f(2alpha) for cystic ovarian disease in Japanese Black cows. *J Vet Med Sci* **70** 1077-1083.
- Jackson RA, Wills JR, Kendall NR, Green MJ, Murray RD & Dobson H** 2011 Energy metabolites in pre- and postpartum dairy cattle as predictors of reproductive disorders. *Vet Rec* **168** 562.
- Johnson AD & Ulberg LC** 1967 Influence of exogenous progesterone on follicular cysts in dairy cattle. *J Dairy Sci* **50** 758-761.
- Kafi M & Mirzaei A** 2010 Effects of first postpartum progesterone rise, metabolites, milk yield, and body condition score on the subsequent ovarian activity and fertility in lactating Holstein dairy cows. *Trop Anim Health Prod* **42** 761-767.
- Kafi M, Mirzaei A, Tamadon A & Saeb M** 2012 Factors affecting the occurrence of postpartum prolonged luteal activity in clinically healthy high-producing dairy cows. *Theriogenology* **77** 421-429.
- Kawashima C, Fukihara S, Maeda M, Kaneko E, Montoya CA, Matsui M, Shimizu T, Matsunaga N, Kida K, Miyake Y, Schams D & Miyamoto A** 2007 Relationship between metabolic hormones and ovulation of dominant follicle during the first follicular wave post-partum in high-producing dairy cows. *Reproduction* **133** 155-163.
- Kawashima C, Kaneko E, Amaya Montoya C, Matsui M, Yamagishi N, Matsunaga N, Ishii M, Kida K, Miyake Y & Miyamoto A** 2006 Relationship between the first ovulation within three weeks postpartum and subsequent

- ovarian cycles and fertility in high producing dairy cows. *J Reprod Dev* **52** 479-486.
- Kesler DJ & Garverick HA** 1982 Ovarian cysts in dairy cattle: a review. *J Anim Sci* **55** 1147-1159.
- Kesler DJ, Garverick HA, Bierschwal CJ, Elmore RG & Youngquist RS** 1979 Reproductive hormones associated with normal and abnormal changes in ovarian follicles in postpartum dairy cows. *J Dairy Sci* **62** 1290-1296.
- Kim IH, Suh GH, Kim UH & Kang HG** 2006 A CIDR-based timed AI protocol can be effectively used for dairy cows with follicular cysts. *Anim Reprod Sci* **95** 206-213.
- Kim KD, Ki KS, Kang HG & Kim IH** 2005 Risk factors and the economic impact of ovarian cysts on reproductive performance of dairy cows in Korea. *J Reprod Dev* **51** 491-498.
- Klawuhn D & Staufenbiel R** 1997 [Predictive value of back fat thickness for body fat content in cattle]. *Tierarztl Prax* **25** 133-138.
- Kuebar H & Jalakas M** 2002 Pathological changes in the reproductive organs of cows and heifers culled because of infertility. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* **49** 365-372.
- Lamming GE & Darwash AO** 1998 The use of milk progesterone profiles to characterise components of subfertility in milked dairy cows. *Anim Reprod Sci* **52** 175-190.
- Lee LA, Ferguson JD & Galligan DT** 1988 The use of survival analysis to quantitate days open: advantages and applications. *Acta Vet Scand Suppl* **84** 433-435.
- Leslie KE, Doig PA, Bosu WT, Curtis RA & Martin SW** 1984 Effects of gonadotrophin releasing hormone on reproductive performance of dairy cows with retained placenta. *Can J Comp Med* **48** 354-359.

- Lin HK, Oltenacu PA, Van Vleck LD, Erb HN & Smith RD** 1989 Heritabilities of and genetic correlations among six health problems in Holstein cows. *J Dairy Sci* **72** 180-186.
- Lopez-Gatius F** 2003 Is fertility declining in dairy cattle? A retrospective study in northeastern Spain. *Theriogenology* **60** 89-99.
- Lopez-Gatius F & Lopez-Bejar M** 2002 Reproductive performance of dairy cows with ovarian cysts after different GnRH and cloprostenol treatments. *Theriogenology* **58** 1337-1348.
- Lopez-Gatius F, Santolaria P, Yaniz J, Fenech M & Lopez-Bejar M** 2002 Risk factors for postpartum ovarian cysts and their spontaneous recovery or persistence in lactating dairy cows. *Theriogenology* **58** 1623-1632.
- Lucy MC, Staples CR, Michel FM & Thatcher WW** 1991 Energy balance and size and number of ovarian follicles detected by ultrasonography in early postpartum dairy cows. *J Dairy Sci* **74** 473-482.
- Mann GE, Keatinge R, Hunter M, Hedley BA & Lamming GE** 2005 The use of milk progesterone to monitor reproductive function in beef suckler cows. *Anim Reprod Sci* **88** 169-177.
- Martin AD, Lystad ML, Reksen O, Ropstad E, Waldmann A, Nafstad O & Karlberg K** 2010 Assessment of progesterone profiles and postpartum onset of luteal activity in spring calving Hereford beef suckler cattle. *Acta Vet Scand* **52** 42.
- Mason TM, Goh T, Tchipashvili V, Sandhu H, Gupta N, Lewis GF & Giacca A** 1999 Prolonged elevation of plasma free fatty acids desensitizes the insulin secretory response to glucose in vivo in rats. *Diabetes* **48** 524-530.
- McCracken JA, Custer EE & Lamsa JC** 1999 Luteolysis: a neuroendocrine-mediated event. *Physiol Rev* **79** 263-323.

- Morton JM, Allen JD, Harris DJ & Miller GT** 1992 Failure of a single postpartum prostaglandin treatment to improve the reproductive performance of dairy cows. *Aust Vet J* **69** 158-160.
- Moesenfechtel S, Hoedemaker M, Eigenmann UJ & Rusch P** 2002 Influence of back fat thickness on the reproductive performance of dairy cows. *Vet Rec* **151** 387-388.
- Nanda AS, Ward WR & Dobson H** 1989 The relationship between milk yield and cystic ovarian disease in cattle. *Br Vet J* **145** 39-45.
- Nash JG, Jr., Ball L & Olson JD** 1980 Effects on reproductive performance of administration of GnRH to early postpartum dairy cows. *J Anim Sci* **50** 1017-1021.
- Noble KM, Tebble JE, Harvey D & Dobson H** 2000 Ultrasonography and hormone profiles of persistent ovarian follicles (cysts) induced with low doses of progesterone in cattle. *J Reprod Fertil* **120** 361-366.
- Opsomer G, Groehn YT, Hertl J, Coryn M, Deluyker H & de Kruif A** 2000 Risk factors for post partum ovarian dysfunction in high producing dairy cows in Belgium: a field study. *Theriogenology* **53** 841-857.
- Opsomer G, Wensing T, Laevens H, Coryn M & de Kruif A** 1999 Insulin resistance: the link between metabolic disorders and cystic ovarian disease in high yielding dairy cows? *Anim Reprod Sci* **56** 211-222.
- Ortega HH, Palomar MM, Acosta JC, Salvetti NR, Dallard BE, Lorente JA, Barbeito CG & Gimeno EJ** 2008 Insulin-like growth factor I in sera, ovarian follicles and follicular fluid of cows with spontaneous or induced cystic ovarian disease. *Res Vet Sci* **84** 419-427.

- Peter AT, Bosu WT & DeDecker RJ** 1989 Suppression of preovulatory luteinizing hormone surges in heifers after intrauterine infusions of *Escherichia coli* endotoxin. *Am J Vet Res* **50** 368-373.
- Petersson KJ, Berglund B, Strandberg E, Gustafsson H, Flint AP, Woolliams JA & Royal MD** 2007 Genetic analysis of postpartum measures of luteal activity in dairy cows. *J Dairy Sci* **90** 427-434.
- Petersson KJ, Gustafsson H, Strandberg E & Berglund B** 2006a Atypical progesterone profiles and fertility in Swedish dairy cows. *J Dairy Sci* **89** 2529-2538.
- Petersson KJ, Strandberg E, Gustafsson H & Berglund B** 2006b Environmental effects on progesterone profile measures of dairy cow fertility. *Anim Reprod Sci* **91** 201-214.
- Pfeifer LF, Mapletoft RJ, Kastelic JP, Small JA, Adams GP, Dionello NJ & Singh J** 2009 Effects of low versus physiologic plasma progesterone concentrations on ovarian follicular development and fertility in beef cattle. *Theriogenology* **72** 1237-1250.
- Pollott GE & Coffey MP** 2008 The effect of genetic merit and production system on dairy cow fertility, measured using progesterone profiles and on-farm recording. *J Dairy Sci* **91** 3649-3660.
- Probo M, Comin A, Cairoli F, Faustini M, Kindahl H, De Amicis I & Veronesi MC** 2011 Selected metabolic and hormonal profiles during maintenance of spontaneous ovarian cysts in dairy cows. *Reprod Domest Anim* **46** 448-454.
- Pushpakumara PG, Gardner NH, Reynolds CK, Beever DE & Wathes DC** 2003 Relationships between transition period diet, metabolic parameters and fertility in lactating dairy cows. *Theriogenology* **60** 1165-1185.

Ranasinghe RM, Nakao T, Yamada K, Koike K, Hayashi A & Dematawewa CM

2011 Characteristics of prolonged luteal phase identified by milk progesterone concentrations and its effects on reproductive performance in Holstein cows. *J Dairy Sci* **94** 116-127.

Rauch A, Kruger L, Miyamoto A & Bollwein H 2008 Colour Doppler sonography of cystic ovarian follicles in cows. *J Reprod Dev* **54** 447-453.

Ribadu AY, Nakada K, Moriyoshi M, Zhang WC, Tanaka Y & Nakao T 2000 The role of LH pulse frequency in ACTH-induced ovarian follicular cysts in heifers. *Anim Reprod Sci* **64** 21-31.

Roberts AJ, Klindt J & Jenkins TG 2005 Effects of varying energy intake and sire breed on duration of postpartum anestrus, insulin like growth factor-1, and growth hormone in mature crossbred cows. *J Anim Sci* **83** 1705-1714.

Robinson RS, Hunter MG & Mann GE 2006 Supra-basal progesterone concentrations during the follicular phase are associated with development of cystic follicles in dairy cows. *Vet J* **172** 340-346.

Roche JF 2006 The effect of nutritional management of the dairy cow on reproductive efficiency. *Anim Reprod Sci* **96** 282-296.

Roth Z, Biran D, Lavon Y, Dafni I, Yakobi S & Braw-Tal R 2012 Endocrine milieu and developmental dynamics of ovarian cysts and persistent follicles in postpartum dairy cows. *J Dairy Sci* **95** 1729-1737.

Roth Z, Meidan R, Shaham-Albalancy A, Braw-Tal R & Wolfenson D 2001 Delayed effect of heat stress on steroid production in medium-sized and preovulatory bovine follicles. *Reproduction* **121** 745-751.

Royal MD, Darwash AO, Flint APF, Webb R, Woolliams JA & Lamming GE 2000 Declining fertility in dairy cattle: changes in traditional and endocrine parameters of fertility. *Animal Science* **2000** 487 - 501.

- Royal MD, Flint AP & Woolliams JA** 2002 Genetic and phenotypic relationships among endocrine and traditional fertility traits and production traits in Holstein-Friesian dairy cows. *J Dairy Sci* **85** 958-967.
- Sakaguchi M, Sasamoto Y, Suzuki T, Takahashi Y & Yamada Y** 2006 Fate of cystic ovarian follicles and the subsequent fertility of early postpartum dairy cows. *Vet Rec* **159** 197-201.
- Salvetti NR, Stangaferro ML, Palomar MM, Alfaro NS, Rey F, Gimeno EJ & Ortega HH** 2010 Cell proliferation and survival mechanisms underlying the abnormal persistence of follicular cysts in bovines with cystic ovarian disease induced by ACTH. *Anim Reprod Sci* **122** 98-110.
- Samaruetel J, Ling K, Waldmann A, Jaakson H, Kaart T & Leesmae A** 2008 Field trial on progesterone cycles, metabolic profiles, body condition score and their relation to fertility in Estonian Holstein dairy cows. *Reprod Domest Anim* **43** 457-463.
- Sangsritavong S, Combs DK, Sartori R, Armentano LE & Wiltbank MC** 2002 High feed intake increases liver blood flow and metabolism of progesterone and estradiol-17 β in dairy cattle. *J Dairy Sci* **85** 2831-2842.
- Sartori R, Fricke PM, Ferreira JC, Ginther OJ & Wiltbank MC** 2001 Follicular deviation and acquisition of ovulatory capacity in bovine follicles. *Biol Reprod* **65** 1403-1409.
- Sartori R, Haughian JM, Shaver RD, Rosa GJ & Wiltbank MC** 2004 Comparison of ovarian function and circulating steroids in estrous cycles of Holstein heifers and lactating cows. *J Dairy Sci* **87** 905-920.
- Savio JD, Boland MP & Roche JF** 1990 Development of dominant follicles and length of ovarian cycles in post-partum dairy cows. *J Reprod Fertil* **88** 581-591.

Savio JD, Thatcher WW, Badinga L, de la Sota RL & Wolfenson D 1993a

Regulation of dominant follicle turnover during the oestrous cycle in cows. *J Reprod Fertil* **97** 197-203.

Savio JD, Thatcher WW, Morris GR, Entwistle K, Drost M & Mattiacci MR 1993b

Effects of induction of low plasma progesterone concentrations with a progesterone-releasing intravaginal device on follicular turnover and fertility in cattle. *J Reprod Fertil* **98** 77-84.

Schofield SA, Kitwood SE & Phillips CJ 1999 The effects of a post partum

injection of prostaglandin F2 alpha on return to oestrus and pregnancy rates in dairy cows. *Vet J* **157** 172-177.

Sheldon IM, Cronin J, Goetze L, Donofrio G & Schuberth HJ 2009 Defining

postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Biol Reprod* **81** 1025-1032.

Sheldon IM, Noakes DE, Rycroft A & Dobson H 2001 Acute phase protein

responses to uterine bacterial contamination in cattle after calving. *Vet Rec* **148** 172-175.

Shrestha HK, Nakao T, Higaki T, Suzuki T & Akita M 2004a Resumption of

postpartum ovarian cyclicity in high-producing Holstein cows. *Theriogenology* **61** 637-649.

Shrestha HK, Nakao T, Suzuki T, Akita M & Higaki T 2005 Relationships between

body condition score, body weight, and some nutritional parameters in plasma and resumption of ovarian cyclicity postpartum during pre-service period in high-producing dairy cows in a subtropical region in Japan. *Theriogenology* **64** 855-866.

Shrestha HK, Nakao T, Suzuki T, Higaki T & Akita M 2004b Effects of abnormal

ovarian cycles during pre-service period postpartum on subsequent

- reproductive performance of high-producing Holstein cows. *Theriogenology* **61** 1559-1571.
- Silvia WJ, Hatler TB, Nugent AM & Laranja da Fonseca LF** 2002 Ovarian follicular cysts in dairy cows: an abnormality in folliculogenesis. *Domest Anim Endocrinol* **23** 167-177.
- Silvia WJ, McGinnis AS & Hatler TB** 2005 A comparison of adrenal gland function in lactating dairy cows with or without ovarian follicular cysts. *Reprod Biol* **5** 19-29.
- Stevenson JS, Lucy MC & Call EP** 1987 Failure of timed inseminations and associated luteal function in dairy cattle after two injections of prostaglandin F2-alpha. *Theriogenology* **28** 937-946.
- Taylor VJ, Beever DE, Bryant MJ & Wathes DC** 2003 Metabolic profiles and progesterone cycles in first lactation dairy cows. *Theriogenology* **59** 1661-1677.
- Taylor VJ, Cheng Z, Pushpakumara PG, Beever DE & Wathes DC** 2004 Relationships between the plasma concentrations of insulin-like growth factor-I in dairy cows and their fertility and milk yield. *Vet Rec* **155** 583-588.
- Todoroki J & Kaneko H** 2006 Formation of follicular cysts in cattle and therapeutic effects of controlled internal drug release. *J Reprod Dev* **52** 1-11.
- Uribe HA, Kennedy BW, Martin SW & Kelton DF** 1995 Genetic parameters for common health disorders of Holstein cows. *J Dairy Sci* **78** 421-430.
- Vanholder T, Leroy JL, Dewulf J, Duchateau L, Coryn M, de Kruif A & Opsomer G** 2005a Hormonal and metabolic profiles of high-yielding dairy cows prior to ovarian cyst formation or first ovulation post partum. *Reprod Domest Anim* **40** 460-467.

Vanholder T, Leroy JL, Soom AV, Opsomer G, Maes D, Coryn M & de Kruif A

2005b Effect of non-esterified fatty acids on bovine granulosa cell steroidogenesis and proliferation in vitro. *Anim Reprod Sci* **87** 33-44.

Vanholder T, Opsomer G & de Kruif A 2006 Aetiology and pathogenesis of cystic ovarian follicles in dairy cattle: a review. *Reprod Nutr Dev* **46** 105-119.

Verkerk GA, Macmillan KL & McLeay LM 1994 Adrenal cortex response to adrenocorticotrophic hormone in dairy cattle. *Domest Anim Endocrinol* **11** 115-123.

Wagner WC, Strohbehn RE & Harris PA 1972 ACTH, corticoids and luteal function in heifers. *J Anim Sci* **35** 789-793.

Wilson SJ, Kirby CJ, Koenigsfeld AT, Keisler DH & Lucy MC 1998a Effects of controlled heat stress on ovarian function of dairy cattle. 2. Heifers. *J Dairy Sci* **81** 2132-2138.

Wilson SJ, Marion RS, Spain JN, Spiers DE, Keisler DH & Lucy MC 1998b Effects of controlled heat stress on ovarian function of dairy cattle. 1. Lactating cows. *J Dairy Sci* **81** 2124-2131.

Wiltbank M, Lopez H, Sartori R, Sangsritavong S & Guemen A 2006 Changes in reproductive physiology of lactating dairy cows due to elevated steroid metabolism. *Theriogenology* **65** 17-29.

Yavas Y & Walton JS 2000 Postpartum acyclicity in suckled beef cows: a review. *Theriogenology* **54** 25-55.

Yimer N, Rosnina Y, Wahid H, Saharee AA, Yap KC & Ganesamurthi P 2010 Ovarian activity in beef and dairy cows with prolonged postpartum period and heifers that fail to conceive. *Trop Anim Health Prod* **42** 607-615.

Young IM, Anderson DB & Plenderleith RW 1984 Increased conception rate in dairy cows after early post partum administration of prostaglandin F2 alpha THAM. *Vet Rec* **115** 429-431.

Zaied AA, Garverick HA, Bierschwal CJ, Elmore RG, Youngquist RS & Sharp AJ 1980 Effect of ovarian activity and endogenous reproductive hormones on GnRH-induced ovarian cycles in postpartum dairy cows. *J Anim Sci* **50** 508-513.

Zulu VC, Sawamukai Y, Nakada K, Kida K & Moriyoshi M 2002 Relationship among insulin-like growth factor-I, blood metabolites and postpartum ovarian function in dairy cows. *J Vet Med Sci* **64** 879-885.

Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Heiner Bollwein für die Überlassung des tollen, interessanten Themas und die hochwertige wissenschaftliche Betreuung. Ihm verdanke ich auch das Stipendium der Dr. Dr. h.c. Karl Eibl-Stiftung, wofür ich mich ebenfalls besonders bedanken möchte.

Zu höchstem Dank bin ich meinem wissenschaftlichen Betreuer Dr. Johannes Lüttgenau verpflichtet, der mir bei allen wissenschaftlichen, aber auch zahlreichen anderen Anliegen geholfen hat. Johannes, vielen Dank, dass du mir immer zeitnah, kompetent und ganz besonders nett zur Seite gestanden hast und mir immer das Gefühl gegeben hast, dass ich in Zürich gut aufgehoben bin.

Weiterhin möchte ich der Dr. Dr. h.c. Karl Eibl-Stiftung für die finanzielle Unterstützung danken.

Einen außergewöhnlich großen Anteil daran, dass ich diese Arbeit durchführen konnte, hat mein geschätzter Kollege Dr. Anton Renner. Toni, ich danke dir recht herzlich dafür, dass du mich schon sehr früh an den Tierarztberuf herangeführt hast, dass du mir immer wahnsinnig freundlich und vertrauensvoll zur Seite gestanden hast und dass du mir viele Kunden zur Verfügung gestellt hast, um diese Studie durchführen zu können.

Im meinem Privatleben mussten viele Leute mit mir „fiebern“ und meine Stimmungsschwankungen bei Rückschlägen ertragen. Dafür möchte ich mich besonders bei meiner Familie bedanken, wobei ich hier meine Eltern Richard und Marianne hervorheben will. Liebe Mama, lieber Papa, vielen Dank dass ihr mich finanziell stets unterstützt habt und vor allem dafür, dass ihr mich mit viel Liebe zu der Person erzogen habt, die ich jetzt bin. Außerdem verdanke ich euch die Liebe zur Spezies Rind.

Eine weitere lebenswerte Person, die wahrscheinlich am meisten darunter leiden musste, wenn mich die Doktorarbeit an die Grenzen meiner Geduld und Computerkenntnisse gebracht hat, ist meine tolle Freundin Anna-Maria Kreutzer. Liebe Anna-Maria, vielen Dank dafür, dass du mich so toll unterstützt hast und dass

du mir seit nun bald 4 Jahren eine so tolle, süße und unterstützende Freundin bist.
Ich liebe dich!

Zum Schluss möchte ich mich noch bei allen Landwirten bedanken, die mir im Rahmen der Dissertation das Vertrauen geschenkt haben, ihre Kühe zu betreuen.